UNIVERSITÉ DE STRASBOURG – FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1930-1931 N° 62

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES BLASTOMYCOSES HUMAINES

1) Un cas de blastomycose cutanée à foyers multiples dû au Debaryomyses mucosus n. sp.

2) Dermatite ulcéro-végétante primaire accompagnée de lésions osseuses secondaires due à un Mycoderma.

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 27 avril 1931
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG
pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(Mention Pharmacie)

par

Joseph CHARLES

Pharmacien de 1re Classe
Ex-Interne des Hôpitaux de Paris
Lauréat de la Faculté de Pharmacie de Paris
Ancien Moniteur de Bactériologie
à la Faculté de Pharmacie de Paris

Examinateurs de la Thèse:

MM. SARTORY, *PROFESSEUR, PRÉSIDENT*
JADIN, *PROFESSEUR* } *JUGES*
LOBSTEIN, *PROFESSEUR* }

STRASBOURG
IMPRIMERIE DES DERNIÈRES NOUVELLES DE STRASBOURG
1931

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG – FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1930-1931 N° 62

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES BLASTOMYCOSES HUMAINES

1) Un cas de blastomycose cutanée à foyers multiples dû au Debaryomyses mucosus n. sp.

2) Dermatite ulcéro-végétante primaire accompagnée de lésions osseuses secondaires due à un Mycoderma.

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 27 avril 1931
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG
pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(Mention Pharmacie)

par

Joseph CHARLES

Pharmacien de 1re Classe
Ex-Interne des Hôpitaux de Paris
Lauréat de la Faculté de Pharmacie de Paris
Ancien Moniteur de Bactériologie
à la Faculté de Pharmacie de Paris

Examinateurs de la Thèse:

MM. SARTORY, *PROFESSEUR, PRÉSIDENT*
JADIN, *PROFESSEUR* } *JUGES*
LOBSTEIN, *PROFESSEUR* }

STRASBOURG
IMPRIMERIE DES DERNIÈRES NOUVELLES DE STRASBOURG
1931

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. JADIN, *Doyen*, O ❋, I ⚲, ⚷
A. SARTORY, *Assesseur*, C. ❋, I ⚲, O ⚷
CUVIER, *Secrétaire*.

PROFESSEURS

MM	JADIN, O ❋, I ⚲, ⚷	Pharmacie chimique.
	A. SARTORY, C. ❋, I ⚲, O ⚷	Bactériologie.
	LAVIALLE, I ⚲, ⚷	Botanique.
	LABORDE, ❋, I ⚲	Chimie organique
	VOLMAR, I ⚲	Analyse chimique.
	LOBSTEIN, ❋, ⚷, I ⚲	Matière médicale.
	GUILLAUME, ❋, ⚷, ⚲.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR HONORAIRE

M. BRÆMER, ❋, I ⚲, O ⚷

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	LABORDE, ❋, I ⚲	Chimie biologique.
	GUILLAUME, ❋, ⚷, ⚲	Zoologie.
	VOLMAR, I ⚲	Chimie minérale.
	LOBSTEIN, ❋, ⚷, I ⚲.....	Hydrologie et Hygiène.
	BRÆMER, ❋, I ⚲, O ⚷	Législation et Déontologie
	LAPP, A. ⚲	Physique.
	COLLARD, I ⚲, ⚷	Toxicologie.
	R. SARTORY	Cryptogamie.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	LAPP, A. ⚲	Chimie pharmaceutique.
	COLLARD, I ⚲ ⚷,.....	Chimie et Physique.
	BOHN.....	Histoire naturelle.
	R. SARTORY	Bactériologie et Parasitologie.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548014_0032

INTRODUCTION

Si l'on en croit M. Langeron (1) qui a étudié la question de très près et en a donné une mise au point fort intéressante, dans le domaine des Blastomycoses plus encore que dans tout autre de la science cryptogamique, «l'incertitude de la nomenclature mycologique retentit sur le langage médical». En effet, bien que Frank (2) ait proposé le terme de *Blastomycète* pour désigner les levures, ce mot ne correspond à aucun groupement naturel. Il peut s'appliquer à tous les champignons qui, à un moment de leur évolution, prennent la forme bourgeonnante; or, nombreuses sont les espèces très éloignées parfois les unes des autres qui, par suite de certaines circonstances (parasitisme, privation du milieu en Oxygène) sont amenées à bourgeonner. Le terme *Blastomycète* devient ainsi, comme l'a dit Vuillemin (3), une simple formule conventionnelle.

Ainsi donc en communauté d'idées avec ce dernier auteur et M. Langeron nous poserons en principe que les Blastomycoses sont des maladies causées par des champignons pathogènes bourgeonnants; remarquons dès à présent ici qu'un certain nombre d'espèces ne bourgeonnant pas toujours ont été classées dans ce groupe et qu'il est impossible en l'état actuel de nos connaissances de les mettre ailleurs.

Guilliermond (4) lui-même a reconnu qu'il était prématuré de démembrer les Blastomycoses et selon cet auteur il convient d'attendre des données nouvelles plus précises et mieux étayées pour essayer de faire une classification rationnelle de ces parasites. Au point où nous en sommes toute tentative nouvelle de classification et toute donnée systématique ne réussirait qu'à encombrer la nomenclature et à désorienter à la fois le clinicien et l'homme de laboratoire.

Dans son remarquable travail sur les Blastomycoses à lésions généralisées, HARTER (5) a pu rassembler 29 observations, dont un cas personnel. Il mentionne, en outre, plus de 100 cas de lésions cutanées dues à des *Blastomycètes*, 4 cas de Blastomycose du cerveau, 1 de maladie de la colonne vertébrale, 1 de Blastomycose de la mâchoire, 2 atteignant l'abdomen, 2 intestinales; il énumère, en outre, quelques cas de Blastomycoses buccale, amygdalienne et des organes génitaux de la femme.

Depuis 1909 la pathologie des *Blastomycètes* s'est beaucoup enrichie et c'est une tâche irréalisable et infructueuse de vouloir citer tous les cas antérieurs aux nôtres. Etant donné la dissémination et l'ubiquité des parasites dans la nature il va sans dire qu'une certaine réserve est nécessaire quant à l'attribution du rôle pathogène à des espèces présentes fortuitement et incriminées à tort comme élément causal, ne jouant qu'un rôle saprophyte ou secondaire dans des lésions pathologiques incomplètement étudiées.

Si nous prenons comme exemple les Blastomycoses cutanées, pour qu'il soit permis d'affirmer la nature mycosique de lésions polymorphes, mais dont certaines se présentent comme hautement *tuberculoïdes* par leur aspect et leur structure, il nous semble nécessaire que les conditions suivantes soient réunies:

1° Présence de l'élément supposé pathogène dans les foyers ayant toujours été fermés sans risque de contamination par l'extérieur à quelque époque de la maladie que ce soit. Cette condition essentielle n'est pourtant pas encore suffisante en elle-même: le saprophytisme végétal ou animal peut s'exercer dans des organismes apparemment sains ou malades sans que cette existence soit une explication étiologique: les myceliums découverts par SAN FELICE (6) dans des tumeurs cancéreuses viscérales en sont un exemple et, par ailleurs, la question des splénomégalies aspergillaires n'est pas encore liquidée.

2° Les propriétés pathogènes du parasite doivent être démontrées par son inoculation à un animal sensible.

3° Et si nous supposons maintenant démontré le rôle pathogène du champignon il nous faut encore éliminer les

caractères étiologiques qui pourraient constituer une dermatose de fond primitive (tuberculose, syphilis, lèpre, leishmaniose, etc.), le champignon n'intervenant qu'en qualité de facteur symbiotique compliquant une lésion préexistante. En ce qui concerne la lèpre et les dermatoses à Leishmania, leur intervention possible s'élimine d'elle-même par l'absence de contamination et de parasites envisagés. La syphilis est écartée par l'absence d'antécédents, de stigmates, de signes sérologiques et par l'influence nulle d'un traitement d'épreuve. Reste le rôle possible du bacille ou plutôt des virus tuberculeux. Différents points concordants: absence de bacilles de Koch dans les coupes et dans le pus des abcès, absence de tuberculisation du cobaye par l'injection du pus ou l'insertion de fragments de tissu, permettront d'écarter complètement une intervention de la tuberculose dans les lésions étudiées.

Tous ces principes nous ont amené à poursuivre notre travail dans un but éminement pratique, permettant d'attirer l'attention du médecin praticien sur le moyen de dépister les affections mycosiques qui, de plus en plus, entrent dans le domaine clinique et dont on commence seulement aujourd'hui à envisager la fréquence.

En Mycologie parasitaire on distingue de nos jours, en se reportant aux caractères botaniques des espèces pathogènes, différents groupes de maladies. Toutefois la classification botanique reposant sur les caractères de la reproduction n'étant encore elle-même pas définitivement établie, il ressort que la nomenclature des maladies est obligatoirement incertaine; celle-ci a même abouti à un certain chaos qui semble être la cause primordiale pour laquelle les médecins ne se passionnent guère pour l'étude des affections cryptogamiques. D'un autre côté, qu'il nous soit permis ici d'appeler l'attention sur l'absurdité de l'élaboration répétée de systèmes destinés au classement des espèces. Presque toujours ce besoin de changer les noms déjà adoptés résulte de l'insuffisance des connaissances botaniques des chercheurs qui se croient en droit d'ériger des classifications sur leurs propres données arbitraires, en désignant

les différents groupes sous des termes nouveaux qui ne servent qu'à augmenter le chaos.

Nous nous prononcerons par conséquent pour le maintien de certains termes et divisions parfaitement adaptés et établis par des mycologues de valeur, dont l'autorité ne saurait être discutée. Ajoutons, d'ailleurs, que ces termes sont entrés dans le langage médical courant et que par conséquent rien ne sert d'établir de nouvelles classifications qui, bien loin de rendre service au médecin, l'embrouillent dans sa pratique courante. Nous nous conformerons tout d'abord aux données établies par VUILLEMIN qui donnent satisfaction en tous points à la Mycologie parasitaire moderne. Nous envisagerons ensuite les diverses classifications données par GUILLERMOND, LANGERON, BUSCHKE, OTA, en ce qui concerne les Blastomycoses. En égard à nos recherches personnelles nous étudierons particulièrement les genres *Debaryomyces* et *Mycoderma*.. Le premier comprend des organismes appartenant aux *Saccharomycétacées* qui, selon GUILLERMOND, groupent toutes les levures qui sporulent, quel que soit leur mode de division. Pour les *Debaryomyces* nous verrons plus tard qu'ici les asques se forment nettement par copulation. Le deuxième genre renferme des espèces qui se rattachent aux *Arthrosporés;* ici le mode de dissémination se fait par fragmentation, sorte de morcellement du thalle; on ne constate pas de bourgeonnement, mais une simple désarticulation du filament végétatif. Les Mycoderma ne sont autre chose que les espèces désignées par GUEGUEN sous le nom d'*Oospora* septés: *Hyphomycètes arthrosporés* à thalle volumineux.

Au cours de notre séjour dans le laboratoire du professeur A. SARTORY, nous avons été dirigés vers ces affections blastomycosiques et nos recherches continuent la série des travaux entrepris par notre Maître et ses collaborateurs afin d'établir des diagnostics différentiels aussi rigoureux que possible et de faire connaître au praticien la manière de dépister les maladies mycosiques. Cette tâche nous semble particulièrement utile actuellement et nous nous estimerons largement payé de nos peines si notre

contribution apporte un peu de clarté sur cette question complexe et si nous réussissons à susciter un certain intérêt de la part du corps médical.

Notre travail se divise en deux parties:

Dans la première qui constitue en quelque sorte l'historique de la question nous donnons un aperçu aussi complet qu'il se peut des recherches antérieures aux nôtres et ayant pour objet l'étude des *Blastomycoses* humaines. Dans un premier chapitre nous envisageons les classifications intéressantes relatives aux parasites qui nous occupent et les différents détails botaniques et biologiques de ceux-ci, en particulier des *Debaryomyces* et des *Mycoderma*.

Le second chapitre traite des Blastomycoses pathogènes et nous y relatons les observations cliniques, les symptômes, lésions essentielles, etc.

Le traitement de ces affections a retenu particulièrement notre attention.

La deuxième partie comprend l'exposé de nos recherches personnelles; nous y donnons les études de deux organismes (*Debaryomyces* et *Mycoderma*) isolés dans le laboratoire de Bactériologie et de Cryptogamie de la Faculté de Pharmacie de *Strasbourg*.

Nous envisageons la recherche des parasites dans le pus et les prélèvements pathologiques, leur isolement en cultures pures; l'examen histologique des tissus lésés et des biopsies; l'étude morphologique des organismes par les différentes méthodes utilisées de nos jours en Cryptogamie parasitaire. Nous passons ensuite à l'étude biologique des organismes isolés, à l'examen de leurs propriétés sur les différents milieux de culture. L'action pathogène expérimentale nous a aussi préoccupé. Nous donnons ensuite les éléments de comparaison entre les parasites étudiés et les espèces les plus voisines, et enfin nous indiquons les différentes tentatives de traitement avec leur effet sur les malades.

Ce travail a été élaboré et mis au point dans le laboratoire de Bactériologie et Cryptogamie de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg. Nous prions Monsieur le profes-

seur Sartory de trouver ici l'expression de nos plus vifs et sincères remerciements pour l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé. Sa haute compétence et son expérience ont grandement facilité notre tâche. Nous tenons à lui exprimer toute notre reconnaissance.

Nous adressons également l'expression de notre gratitude à Monsieur le professeur Jadin, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, ainsi qu'à Monsieur le professeur Lobstein, qui ont accepté tous deux de faire partie de notre Jury de Thèse.

Notre reconnaissance et nos remerciements à Monsieur R. Sartory, chef des travaux, et J. Meyer, assistant, qui, avec amabilité et bienveillance, ont bien voulu nous guider dans nos recherches; leurs conseils avisés nous ont paru particulièrement précieux.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE

CHAPITRE I

Considérations générales sur les Blastomycètes

Dans cet exposé nous distinguerons les levures proprement dites qui sont des champignons ascomycètes de structure très simple, dont le thalle est réduit à des éléments bourgeonnants, et les champignons filamenteux susceptibles de donner dans certains cas des formes levures.

Après avoir passé en revue les travaux les plus saillants en ce qui concerne ces divers organismes nous donnerons les essais de classification tentés jusqu'à présent dans le but de simplifier et de rendre plus commode l'étude des *Blastomycètes.*

L'action pathogène des levures, qu'elle soit observée chez les animaux ou chez l'homme, se manifeste de bien des façons.

C'est en 1853 que Robin (8) désigne sous le nom d'*Oïdium albicans* le microphyte qui forme sur la muqueuse des premières régions du tube digestif des plaques blanchâtres ou jaunâtres désignées vulgairement sous le nom de muguet.

Entre temps, Claude Bernard (9) en 1848, au cours de ses recherches sur la fermentation, injectait à des animaux de la levure de bière.

Popoff (10) en 1872 renouvela ces expériences et n'obtint que des phénomènes septicémiques. Cet auteur admettait que les levures peuvent se multiplier, mais exceptionnellement, dans l'organisme.

Maggiora et Gradenigo (11) décrivirent dans un cas d'otite moyenne chronique le *Saccharomyces ellipsoideus* Reess; d'après les observations cette levure se trouvait associée à divers microbes et à une autre levure, dont les auteurs ne donnent aucune description, mais qu'ils appellent cependant *Saccharomyces roseus.*

Nous passerons sous silence les belles recherches de Metchnikoff (12) qui n'ont pas d'intérêt pour notre sujet, attendu qu'il s'agit dans ces travaux de parasites de petits crustacés du genre *Daphnia.*

A cette époque le rôle pathogène possible des levures paraissait établi quand Raum (13) et Neumayer (14) soutinrent en 1891 que les levures ne pouvaient avoir aucun effet nocif sur les tissus.

Toutefois en 1891 une affection généralisée avec de nombreuses lésions cutanées attira l'attention de Wernicke (15), mais il la crut due à des protozoaires, d'où le nom de maladie protozoïque de la peau qui lui fut donnée.

La première observation concrète de levure pathogène pour l'homme fut faite en 1893 par Achalme et Troisier (16) dans un cas d'angine qui rappelait cliniquement le muguet. Un enduit blanchâtre recouvrait le pharynx, les amygdales, les piliers du voile du palais, la luette, la face interne des joues. Examiné au microscope cet enduit a révélé la présence d'une levure qui fut étudiée et décrite par les auteurs. Elle a été appelée *Saccharomyces anginae* par Vuillemin, en 1901.

Colpe (17), trouvant des levures dans les mucosités du col, les rendait responsables d'une endométrite chronique.

Curtis (18) isole chez un jeune homme dans une tumeur molle sous-cutanée d'apparence myxomateuse, siégeant à la région supérieure de la cuisse droite, un abcès volumineux dû à une levure qu'il nomme *Saccharomyces subcutaneus tumefaciens* = *Saccharomyces tumefaciens* Busse 1897.

En 1896, San Felice (19) isole une levure de quelques ganglions lymphatiques provenant d'un bœuf ayant suc-

combé aux suites d'un carcinome primaire du foie avec extension de l'infection à tout le système lymphatique. Elle est désignée sous le nom de *Saccharomyces lithogenes* San Felice 1896.

Brazzola (20) décrit également une levure pathogène pour les animaux, trouvée dans les fausses membranes d'un enfant mort de diphtérie grave; on n'observe pas de bacilles diphtériques, mais une culture pure d'un Saccharomycète qui présente beaucoup d'analogie avec celui décrit par Busse. L'inoculation donne aux animaux une maladie qui ressemble complètement à celle observée chez l'homme et consistant en une inflammation, une nécrose et une intoxication générale.

Busse (21) découvre des formes bourgeonnantes dans le pus d'un vieux pyosalpinx et probablement des villosités choriales provenant d'un avortement.

En 1898, San Felice (22) observe dans le poumon d'un porc, renfermant de nombreux nodules de dimensions variables, une levure: le *Saccharomyces granulomatogenes* San Felice 1898, pathogène pour le porc, non pathogène pour la poule, le rat blanc, le cobaye et le lapin.

Vuillemin et Legrain (23) décrivent en 1900 un *Saccharomyces* nouveau: *Saccharomyces granulatus,* qui existait à l'état de pureté dans le contenu séro-sanguinolent de tumeurs apparues dans la région du maxillaire inférieur chez un homme.

En 1904, Varaldo (24) fait des recherches sur la sécrétion dans les cas de cervicites et d'endo-cervicites pendant la grossesse; il a décrit un certain nombre de levures. Son travail comprend l'étude de 32 cas; dix fois il s'agissait de *Saccharomyces*; malheureusement l'auteur n'a pas étudié parfaitement toutes ces levures.

Steinhaus (25) trouve une levure pathogène pour les animaux de laboratoire dans une fausse membrane diphtérique. Il la nomme *Saccharomyces membranogenes* Steinhaus.

Blanchard, Binot et Schwartz (26) découvrent une levure nommée par Guiart *Saccharomyces Blanchardi*, dans le liquide provenant d'une tumeur péritonéale.

Castellani isole de Blastomycoses tropicales, le *Saccharomyces Caulliei* et le *Saccharomyces Samboni*.

A. Sartory (27) décèle dans un cas d'otite chronique, au milieu de plusieurs organismes microbiens, l'*Endomyces albicans*.

En 1910, Castellani (28) décrit plusieurs cas de Blastomycoses dues à l'*Endomyces tropicalis*, l'*Endomyces pseudotropicalis*, l'*Endomyces paratropicalis*, le *Saccharomyces krusei*.

En 1915, A. Sartory et Lasseur (29) décrivent une nouvelle levure pathogène, le *Saccharomyces* Le Monnieri, isolé des crachats d'un malade suspect de tuberculose pulmonaire.

Anderson (30) décrit deux ans plus tard le *Parasaccharomyces ashfordi*, semblable dans ses caractères généraux à l'*Endomyces albicans*. Cette espèce fut isolée de l'intestin de l'homme.

En 1920, Hudelo, A. Sartory et Montlaur (31) décrivent sous le nom d'*Endomyces cratériforme* une nouvelle levure, isolée d'un cas d'épidermomycose eczématoïde chez une jeune femme, d'une lésion de l'aisselle gauche.

Remak et Robin (32) ont décrit le *Cryptococcus guttulatus* qui vit normalement dans l'intestin et l'estomac du lapin. Sa morphologie et son pouvoir pathogène ont été étudiés depuis par Casagrandi et Brescalioni (32) en 1898.

En 1894 Busse (34) isolait du tibia dans un abcès qui évolua et détermina une affection générale chez une femme, un *Cryptococcus* pathogène pour divers animaux: *Cryptococcus hominis* Vuillemin.

En 1895 Maffucci et Sirleo (35) observent une levure qu'ils nomment *Cryptococcus niger*, chez un cobaye qui avait succombé au marasme après avoir été inoculé sous la peau d'un embryon provenant d'une mère tuberculeuse.

A la même époque Corselli et Frisco (36) isolent d'un sarcome des ganglions mésentériques d'un homme une levure du genre Cryptococcus qui est pathogène pour le lapin et le chien.

Roncali (37) remarque dans un adénocarcinome de l'ovaire, dans un épithélioma de la langue, dans un ganglion de l'aisselle chez une femme atteinte d'un sarcome du sein et dans un adénocarcinome du colon transverse une levure qui n'est autre que le *Cryptococcus degenerans* de Vuillemin.

En 1896 Gilchrist (38) observe dans un cas de dermatite un parasite que Vuillemin a désigné sous le nom de *Cryptococcus* Gilchristi. Lucet (39) en 1901 observe dans un cas de langue noire une levure qu'il nomme *Cryptococcus linguae pilosae.*

Sartory et Demanche (40) isolent en 1907 d'un pus de péritonite par perforation de l'estomac une levure qui est pathogène pour le lapin qu'elle tue en 14 jours; ils la nomment *Cryptococcus Rogerii;* la même année Harter (41) décrit le *Cryptococcus Harteri.*

En 1911 Legendre (42) isole, au Tonkin dans deux cas de blastomycose cutanée, une levure qu'il nomme *Cryptococcus tonkini.* L'année suivante Beauverie et Lesieur (43) isolent d'un exsudat pharyngé crémeux le *Cryptococcus Rogerii* Sartory et le *Cryptococcus salmoneus* Sartory d'une ulcération linguale chez une typhique.

La même année, Copelli isole d'un cas de Blastomycose de la langue et des orteils un *Cryptococcus* spécial pathogène pour le lapin et le cobaye, en inoculation intrapéritonéale et intraveineuse.

En ce qui concerne les Débaryomyces, signalons les recherches de de Beurmann et Gougerot sur D. Hudeloi, Blastomycose à foyers multiples, décrit par Hudelo, Duval et Laederich comme *Cryptococcus* (44) (45), celles de Guillermond et Péju (46), qui ont décrit le D. Klöckerii, en 1920 dans une angine; les mêmes auteurs ont pu isoler le D. Nadsoni en 1921; dans ce cas il s'agissait d'un sycosis.

Ota (47) a pu faire l'étude des espèces suivantes: *D. Burnieri* (épidermomycose eczémateuse), *D. Fabryi* (mycose interdigitale), *D. Gruetzi* (onychomycose), *D. Tremoniensis* (mycose interdigitale et d'autres que nous mentionnerons plus tard).

Les *Monilia* isolés de lésions mycosiques sont nombreuses; les uns peuvent se rattacher à l'un des groupes suivants: 1° Groupe du *Monilia albicans* Ch. Robin 1853 (48), qui renferme tous les champignons trouvés dans des cas de muguet et appartenant au genre Monilia. 2° Groupe du *Monilia tropicalis* Castellani (49) 1909, où se trouvent réunis les *Monilia* trouvés par Castellani et ses partisans dans des bronchomycoses. 3° Groupe des *Monilia enterica* Castellani 1911 (50), renfermant les *Monilia* des entérites, parmi lesquelles nous citerons *M. psilosis* (Ashford 1914), à laquelle est attribuée la sprue étudiée par Baumgaertner et Smith (51).

Les autres *Monilia* comprennent les espèces suivantes, dont le rôle pathogène n'a pas été toujours établi. Queyrat et Laroche (52) signalent en 1909 *Monilia alba* dans une vulco-vaginite; Balzer, Gougerot et Burnier décrivent *M. Balzeri* isolée de gommes hypodermiques ulcéreuses; Bonorden (54) trouve dans un cas de muguet et dans quelques entérites *M. candida*. Citons encore *M. Favrei*, découverte en 1925 par Ota (55) dans une dermite généralisée, *M. Kochi* (von Wettstein 1885) (56), dans un cas de *pyrosis*, *M. Perieri* (Matruchot et Antoine 1917) (57), isolée dans une fausse membrane sur plaie de guerre, *M. pulmonalis* (Mautner, 1914) (58) dans un cas de bronchomycose, *M. rosea* dans un ictère grave (59), *M. Rhoi* de Castellani 1909 (60), signalée dans un cas d'otomycose à *Ceylan*.

Pour ce qui est des *Mycoderma*, rappelons tout d'abord que Babes en 1882 (61) a pu isoler un organisme de ce genre, décrit sous le nom d'Oïdium subtile par Blanchard en 1895, qui végétait à la surface d'ulcérations pustuleuses du derme; l'auteur, à ce moment, lui attribue un rôle spécifique dans la production de la maladie.

Un peu plus tard, Grawitz (62) obtient avec le Mycoderma (*Oidium*) *lactis* des herpès expérimentaux.

En 1891, Vuillemin (63) retrouve des Mycoderma dans les expectorations des phtisiques et en précise les caractères.

En 1910, deux observations qui firent quelque bruit: l'une de de Beurmann, Gougerot et Vaucher (63) l'autre de Balzer, Burnier et Gougerot (64) démontrent le rôle spécifique des Mycoderma du type *Oidium lactis* dans la production des dermatomycoses; le rôle pathogène de ces organismes ne semble plus douteux.

Enfin les belles recherches de Jannin (65) conduisent l'auteur à affirmer que les *Mycoderma* exercent une action importante dans la production des états morbides de l'intestin, soit en favorisant, soit en perpétuant les développement microbiens.

Bennett (66) avait déjà signalé en 1842 un champignon de ce genre, le *M. pulmoneum*, offrant les caractères fondamentaux du genre qui a été isolé de crachats tuberbuleux et de dermatomycose ulcéro-végétante.

Le *Mycoderma Caoi* (67) a été trouvé associé au *Bacille tuberculeux* dans un cas de bronchite chronique avec emphysème chez un vieillard. Le professeur Bogolepoff (68) de Tomsk ayant isolé deux champignons microscopiques de crachats, Vuillemin en fait des Mycoderma.

Signalons ici le cas rapporté par Sakurane (69) d'un abcès sous-cutané chez une jeune fille; cet abcès et les ulcérations renfermaient un organisme, dont on a fait depuis le *M. Sakuranei.*

Après avoir passé en revue les principales recherches effectuées jusqu'à présent sur les parasites des *Blastomycoses,* nous croyons nécessaire, pour situer avec précision notre sujet, de passer en revue les tentatives de classification les plus intéressantes. Nous essaierons de déterminer ensuite quelle est la systématisation la plus commode, répondant à la fois aux exigences du médecin et à celles du botaniste.

Il convient de citer tout d'abord la classification de Lindau (70); cet auteur a distingué deux grands groupes:

1° Les *Hemiascèes* qui sont des champignons inférieurs ne possédant pas d'asques nettement différenciés.

2° Les *Enascées,* champignons à asques régulièrement formés.

a) *Exoascées* chez lesquelles les asques sont libres et nus rattachés au mycélium;

b) *Plectascées* avec des asques légèrement enveloppés;

c) Les formes les plus parfaites, chez lesquelles l'appareil sexué se développe uniquement en des endroits définis du mycelium et qui sont munis d'enveloppes différenciées: ce sont les *Discomycètes* possédant des périthèces ouverts, les *Pyrénomycètes* avec des périthèces fermés.

Les champignons pathogènes des animaux appartiennent aux *Exoascées,* tandis que les moisissures telles que *Aspergillus* et *Penicillium* font partie des familles plus nettement organisées. Se basant aussi sur des caractères botaniques, notre cher Maître, le professeur A. Sartory (71) a distingué quatre familles:

1° Les *Hémiascées* intermédiaires entre les *Phycomycètes* et les *Ascomycètes.* Asques à spores nombreuses, en nombre indéterminé.

2° Les *Pezizacées* qui comprennent comme tribus: Les *Protoascées,* les *Exoascées,* les *Pézizées,* les *Ascobolées,* les *Patellariées,* les *Phacidiées,* les *Hystériacées.* C'est dans la première tribu des Protoascées que l'auteur range les Saccharomyces, les Cryptococcus, les *Schizosaccharomyces* et les *Endomyces,* etc.

3° Les *Sphaeriacées:* Champignons à périthèce toujours clos et s'ouvrant à maturité par pore. Périthèce généralement petit, globuleux en forme de bouteille, laissant sortir à maturité par le pore une sorte de gelée contenant des ascospores.

4° Les *Périsporiacées:* Thalle se développant dans la matière organique en décomposition ou en parasite à la surface des feuilles et des tiges ou dans la terre où il produit un périthèce; production chez certains d'un appareil conidien. Dans cette famille il faut citer la tribu des *Gym-*

noascées, dans laquelle l'auteur range les champignons des genres *Trichophyton, Microsporum, Achorion, Epidermophyton*, constituant le grand groupe des champignons pathogènes des teignes.

Dans la même famille nous trouvons les Périsporiées avec les genres *Aspergillus, Sterigmatocystis, Penicillium*, présentant aussi un intérêt pathologique.

Nous nous rangeons à l'opinion de Buschke et Joseph (72) qui, en citant cette classification, se basant nettement sur les caractères botaniques, font remarquer l'intérêt que la mycologie médicale aurait à gagner en se conformant davantage aux règles de la botanique, vu que précisément les parasites animaux semblent avoir des rapports étroits avec les parasites des plantes. Nous pourrions ainsi agrandir le domaine de nos connaissances en ce qui concerne les formes des champignons qui prennent de plus en plus d'importance dans la pathologie humaine.

De Beurmann et Gougerot (73), en se plaçant plutôt dans les vues des médecins, ont créé une classification basée à la fois sur les caractères cliniques et botaniques.

Ils créent des groupes différents à partir des Protoascées de Sartory et les rangent sous la dénomination d'*Exascoses:* Ces genres de maladie se diviseraient alors en plusieurs classes; les auteurs distinguent différentes familles: a) les *Saccharomycoses* et les *Atelosaccharomycoses.* Ces champignons se caractérisent par l'absence totale de filaments mycéliens. Les *Saccharomyces* se distinguent des *Atelosaccharomyces* par la formation d'ascospores. Dans ces familles les auteurs groupent les genres suivants: *Saccharomyces, Cryptococcus* et *Monospora.*

b) Les *Parasaccharomycoses,* dont les agents forment des rudiments de mycélium; ils constituent un genre mal défini, réunissant des champignons très voisins des *Saccharomyces,* mais qu'il est impossible d'assimiler à ceux-ci, ni à la famille suivante, et les auteurs les considèrent comme intermédiaires entre les deux.

c) Les *Zymonématoses* qui sont produites par des champignons prenant la forme levure et filamenteuse et

renfermant les *Oidiomycoses* de Gilchrist ne donnant pas d'asques.

d) Les *Endomycoses* causées par des organismes à mycélium filamenteux et à reproduction sexuée par ascospores.

e) Les *Parendomycoses,* comprenant des champignons voisins, mais s'en distinguant par leurs caractères culturaux.

Cette classification n'a pas été adoptée non plus par le corps médical et Buschke fait remarquer que la famille des *Parasaccharomyces* n'est pas légitime, car cet auteur n'a jamais pu observer au cours de ses recherches des levures pathogènes ayant tendance à former des vestiges de mycélium sans présenter de mycélium bien développé.

Dans sa classification des Hyphomycètes parasites, Vuillemin (74) distingue trois groupes:

Les *Conidiosporées* qui présentent des conidies bien différenciées dès leur apparition et se divisent en cinq sections:

Aleuriosporées, Sporotrichées, Sporophorées, Phialidées et *Prophialidées.*

Les *Hémisporées* possédant des spores accessoires ou hémispores qui sont moins nettement différenciées du thalle que les conidies. Le seul genre parasite appartenant à ce groupe est le genre *Hemispora.*

Les *Thallosporées* caractérisées par une reproduction s'opérant au moyen de thallospores produites par le morcellement du thalle sans aucune différenciation particulière. Ce groupe se partage en deux sous-groupes, les *Blastosporées* ou *Blastomycètes* et les *Arthrosporées* ou *Arthromycètes.*

Les *Blastosporées* qui comprennent les genres *Cryptococcus, Monilia, Cladosporium, Malassezia,* etc... se distinguent des autres *Thallosporées* par la nature des thallospores appelées ici blastospores. Ce sont des globules arrondis ou ovoïdes, en forme de levure, naissant par bourgeonnement du pourtour des filaments longs ou réduits eux-mêmes à des globules. Ces blastospores continuent à se multiplier et il n'y a aucun arrêt dans leur vie végétative comme on peut le constater chez les champignons à conidies.

Les *Arthrosporées* avec les genres parasites: *Mycoderma, Madurella, Indiella, Epidermophyton* et les champignons des teignes, possèdent des arthrospores, c'est-à-dire des thallospores résultant de la désarticulation simple des filaments végétatifs. Coupées carrément à l'origine ces tronçons peuvent s'arrondir, épaissir leur membrane et concourir ainsi à la multiplication de l'espèce.

Vuillemin a séparé de ce sous-groupe les *Microsiphonées* caractérisées par leur mycélium continu de calibre très réduit et ténu, se rapprochant ainsi des bactéries et par leur mode de reproduction au moyen d'arthrospores, des *Arthrosporées*. Ce groupe renferme les *Actinomyces*.

Se basant sur cette classification établie par Vuillemin, sur des caractères botaniques nettement définis, Guilliermond (75) a essayé d'ordonner le groupement des *Thallosporées* en les rangeant en familles et sous-familles. Cet auteur distingue tout d'abord deux familles: les *Saccharomycétacées* et les *Non-Saccharomycétacées*. Les *Saccharomycétacées* sont caractérisées par une multiplication aséxuée par bourgeonnement ou cloisonnement et une reproduction sexuée au moyen d'asques et d'ascospores. Cette famille est divisée en 5 groupes: dans le premier groupe Guilliermond range le genre Schyzosaccharomyces, se multipliant par cloisonnement; le deuxième groupe renfermant les levures bourgeonnantes avec les genres suivants: *Zygosaccharomyces, Debaryomyces, Schwaniomyces, Torulaspora, Nadsonia*. Le troisième groupe comporte des levures bourgeonnantes capables d'une reproduction sexuée par ascospores, à pouvoir fermentatif dégrandant les matières sucrées avec production d'alcool; dans ce groupe l'auteur distingue les genres: *Saccharomycodes, Saccharomycopsis, Saccharomyces* et *Hansenia*. Le quatrième groupe comprend les genres *Pichia* et *Willia* qui sont différenciés par le pouvoir fermentatif ne donnant en général pas d'alcool, mais des éthers en partant des matières ternaires. Le cinquième groupe renferme des levures à reproduction séxuée, mais à affinités mal connues; on distingue deux genres: *Monospora* et *Nematospora*.

La famille des Non-Saccharomycétées est caractérisée par des formes levures bourgeonnantes dépourvues de reproduction sexuée par asques. Cette famille se compose de trois genres: *Torula, Mycoderma* et *Cryptococcus.*

Dans cette classification nous rencontrons cinq genres essentiellement pathogènes et qui intéressent principalement le clinicien. Ce sont les genres *Saccharomyces, Willia, Debaryomyces, Mycoderma* et *Cryptococcus.* .Nous aurons l'occasion de revenir sur les caractères différentiels de ces microorganismes dans un chapitre ultérieur.

En ce qui concerne une classification qui permet de ranger les agents pathogènes des *Blastomycoses* en tenant compte des caractères cliniques, Buschke (76) a établi la hiérarchie suivante qui s'adapte aux données de Castellani (50).

Champignons en forme levures se présentant dans les lésions uniquement suivant des cellules levures sans filament mycélien: Ces champignons cultivés en goutte pendante donnent dans certains cas des cellules bourgeonnantes isolées et dans ce cas on distingue quatre genres: 1° le mycélium fait défaut; les ascospores sont présentes: il s'agit des *Saccharomycétacées;* 2° le mycélium manque et les ascospores ne sont pas présentes: on a affaire aux *Cryptococcus;* 3° présence d'un mycélium avec reproduction séxuée par ascospores: *Endomycétacées;* 4° le mycélium existe, mais les ascospores font défaut: *Monilia.*

D'autre part, les cultures en goutte pendante ne présentent pas de cellules bourgeonnantes isolées; il existe un mycélium très abondant avec défaut d'ascospores; il s'agit d'organismes rangés sous le terme de *Blastomycétoïdées.*

Le même auteur, en tenant compte dans sa classification des symptômes cliniques des *Bastomycoses* a pu les ranger de la façon suivante:

I. Levures proprement dites (Saccharomycétacées)

a) Ascogènes } Agents des
b) Asporogènes } Blastomycoses européennes.

II. Microorganismes pouvant prendre la forme levure au cours de leur évolution:

1° *a) Cryptococcus Gilchristi* } Agents des Blastomy-
b) Coccidiodes immitis } coses américaines.

2° *a) Phialophora verrucosa* } Agents des Blastomycoses
b) Acrotheca verrucosa } tropicales.

3° *Cryptococcus farciminosus:* Agent de la lymphangite épizootique.

III. *Endomyces:* agents du muguet.

Lors de son exposé sur les Blastomycoses paru dans le «Nouveau traité de Médecine», M. Langeron (77), se basant d'un côté sur les recherches botaniques de Guilliermond et de Hansen et de l'autre sur les données cliniques, a pu créer la classification suivante qui, à notre avis, satisfait à la fois les botanistes et les cliniciens:

Cet auteur admet pour la famille des *Saccharomycétées* de Guilliermond les vues de cet auteur et distingue pour les agents des blastomycoses, pouvant se rattacher à ce groupement deux sous-familles:

1° Les *Saccharomycétacées* avec les genres pathogènes: *Debaryomyces* Kloecker 1909, le genre *Saccharomyces* Meyen 1838 et le genre *Willia* Hansen 1904.

2° Les *Endomycétacées* avec le genre *Endomyces.*

La famille des *Non-Saccharomycétées* de Guilliermond est adaptée suivant les vues établies de Vuillemin, et l'auteur respecte la classification de Vuillemin donnée pour les *Fungi imperfecti* et nomme cette famille: Famille des *Hyphomycètes thallosporées.* Nous retrouvons ensuite une subdivision en deux groupes de Vuillemin: les *Blastosporées* et les *Arthrosporées.* Les Blastosporées, producteurs de *Blastomycoses,* appartenant aux genres *Cryptococcus* ou levures anascosporées et le genre *Monilia.* Les *Arthrosporées,* caractérisées par formation des spores au moyen

de désarticulation du filament végétatif, renferment comme seul agent d'affection, pouvant être rattachées aux *Blastomycoses,* les *Mycoderma.*

Etant donné la clarté et la logique de cette classification qui satisfait à la fois le mycologue et le médecin clinicien, nous avons résolu de l'adopter pleinement au cours de notre travail, et nous espérons qu'elle apportera de l'ordre et de l'intérêt dans ce domaine de la Pathologie humaine, qui par suite de la complication occasionnée pas de multiples essais de classification bâtardes, ne pouvant invoquer ni les caractères cliniques, ni les propriétés botaniques, a été négligée et même désertée par les médecins.

C'est pour toutes ces raisons que nous sommes pleinement en accord avec Buschke et Joseph d'un côté et M. Langeron de l'autre en ce qui concerne la nouvelle classification élaborée par Ota (78). Dans celle-ci l'auteur distingue parmi les levures pathogènes celles qui produisent des spores et qui appartiennent à la famille des Saccharomycètes: ces levures qui sont les moins nombreuses se rapportent au genre *Saccharomyces, Willia* et *Debaryomyces.* La plupart des levures pathogènes ne forment cependant pas de spores et rentrent dans le genre *Cryptococcus.*

Ota distingue parmi celles-ci: 1° Les *Cryptococcus* ne présentant jamais de formes filamenteuses; 2° Les *Cryptococcus* qui présentent parfois des formes filamenteuses et montrent des formes de transition entre les genres *Cryptococcus* et *Monilia;* 3° Les *Monilia* qui offrent toujours des formes filamenteuses assez développées en même temps que des aspects levures.

L'auteur distingue par conséquent dans un premier essai de classification deux groupes:

1° Groupe des Saccharomycètes;

2° Groupe des levures ne sporulant pas, subdivisé en trois catégories comme nous l'avons dit plus haut.

Dans un deuxième travail, Ota reprenant ses recherches sur la classification des blastomycètes anascosporées, re-

nonce à les répartir avec Vuillemin et les autres auteurs classiques dans les genres *Cryptococcus* et *Monilia*. Il ne conserve dans le genre Cryptococcus Kutzing 1845 que les levures ne donnant jamais ni filaments, ni ébauches de filament. Il crée un deuxième genre qui forme des mycéliums ou des ébauches de mycélium englobant des *Hyphomycètes blastosporés*. Ce genre est appellé par lui *Mycéloblastanon;* ce genre est subdivisé en trois nouveaux sous-genres: les *Blastodendrion,* caractérisés par des arbuscules de blastospores qui par désagrégation donnent des formes ovales ou oblongues de levures. Les *Mycelorhizodes* qui possèdent à la fois des blastospores semblables aux formes *Cryptococcus* et un mycélium filamenteux. Les *Monilia* pris dans un autre sens que celui des classiques, présentent dans les cultures à la fois des arbuscules de blastospores et des filaments mycéliens.

D'autre part des *Hyphomycètes arthrosporés* possédant des blastospores se répartissent entre les deux genres: *Parendomyces* de de Beurmann et Gougerot, qui sont caractérisés par la coexistence de chaînettes d'arthrospores et de blastospores vraies; les *Mycoderma* Persoon qui, à un état précoce du développement, peuvent présenter aussi des blastospores.

Vu la nouvelle complication apportée par cette classification et la création de termes non familiers aux médecins nous nous rangeons, comme nous l'avons déjà dit, à l'opinion de Buschke et de Langeron, qui dans l'analyse du travail d'Ota donnent leur opinion dans les termes suivants: «Ce travail présente un très intéressant effort pour traiter avec méthode un des sujets les plus difficiles de la mycologie parasitaire. Toutefois, il semble que cette tentative est peut-être prématurée et que, sous des noms nouveaux, on retrouve les mêmes difficultés d'interprétation, que n'arrivent pas à résoudre des distinctions auxquelles on peut reprocher d'être trop subtiles.»

Il nous reste à citer un essai de classification tenté par Treuherz (79), dont nous ne donnerons pas ici tous les détails et qui a trait principalement aux *Blastomycoses* tro-

picales. Cette classification a été rejetée déjà par Buschke qui, dans son analyse, maintient le terme *Blastomycose* aussi pour ces affections.

Nous croyons ainsi avoir fourni un exposé complet de la question de la classification des agents blastomycosiques et nous nous permettons d'attirer encore une fois l'attention sur la classification donnée par Langeron qui répond aux besoins du botaniste en facilitant l'étude pour le clinicien, tout en sauvegardant les caractères et les symptômes des différentes affections blastomycosiques.

Dans le chapitre suivant nous exposerons en détail l'historique des différentes maladies dues d'une part aux *Debaryomyces* et de l'autre aux *Mycoderma*.

CHAPITRE II

Notions générales sur les genres DEBARYOMYCES et MYCODERMA

Dans le chapitre précédent nous avons pu constater que les agents des *Blastomycoses* se groupent en deux familles qui, par leurs caractères botaniques, sont nettement dissemblables; nous avons tout d'abord les levures proprement dites, constituant la famille des *Saccharomycétées;* ces champignons sont des microorganismes unicellulaires, se multipliant par bourgeonnement ou par cloisonnement. Mais à part cette multiplication asexuée, nous avons, soit par voie spontanée, soit pas voie expérimentale, le moyen d'observer la formation d'appareils reproducteurs sexués. Ce mode de reproduction a permis de ranger cette famille dans le grand groupe des *Ascomycètes.* Chaque cellule de l'appareil végétatif peut se transformer en asque, soit par l'intermédiaire d'une copulation effectuée entre deux cellules végétatives différenciées ou gamètes, soit par une sorte de parthénogénèse précédée par des phénomènes d'ordre cytologique au sein d'une seule cellule. Ce phénomène sexué engendre un à quatre ou rarement jusqu'à douze ascospores; celles-ci, en devenant libres, se développent immédiatement pour donner naissance à une cellule végétative.

Le genre *Debaryomyces* qui nous occupe particulièrement est rangé, d'après la classification de LANGERON, dans le deuxième groupe des *Saccharomycétées* de GUILLIERMOND; ce groupe est caractérisé par la diagnose suivante: levures bourgeonnantes présentant des phénomènes sexués, quelquefois à l'état de vestiges seulement, à l'origine de l'asque. Le genre *Debaryomyces* KLÖCKER 1909 se distingue par des asques formés nettement par copulation. L'ascospore

globuleuse et unique le plus souvent, ne possède qu'une seule membrane, dont la surface est hérissée, constituant ainsi une paroi verruqueuse. Les Debaryomyces sont très répandus dans la nature et le premier type connu a été le *Debaryomyces globosus* qui a été découvert par KLÖCKER (80) en 1900 dans des échantillons de terre de l'île de *Saint-Thomas* des *Antilles* danoises.

Ce champignon se présente, d'après GUILLIERMOND, avec les caractères suivants: sur moût de bière à +25° les cellules offrent une forme sphérique de 4 μ, 5 à 5 μ, de diamètre; les asques se développent abondamment sur bloc de plâtre à +32°. Les asques dérivent généralement d'une copulation. Dans environ 25% des cas, cette copulation s'effectue comme dans les *Zygosaccharomyces* entre deux cellules adultes plus ou moins voisines; dans tous les autres cas la copulation s'effectue d'une manière spéciale qu'on peut considérer comme anormale; celle-ci s'opère entre une cellule adulte et un petit bourgeon formé par cette dernière immédiatement avant et resté encore accroché à elle (voir Fig. 1), (LANGERON). Enfin la parthénogénèse est très fréquente, plus encore que dans les *Zygosaccharomyces*, et nombre d'asques naissent directement sans copulation, soit aux dépens de cellules ordinaires, soit aux dépens de cellules pourvues de diverticules, au moyen desquels elles ont essayé sans y parvenir de se réunir deux à deux.

L'auteur continue en faisant remarquer qu'il est difficile d'interpréter les formes anormales des copulations produites entre une cellule-mère et son bourgeon. Toutefois, étant donné la tendance très accusée que montre cette levure à la parthénogénèse, il semble que l'on doive plutôt considérer ces cas anormaux comme des formes de rétrogradation de la sexualité que comme des formes de transition entre l'isogamie et l'hétérogamie. En effet, il semble que cette levure soit en voie de perdre son attraction sexuée, ce qui expliquerait que la copulation puisse plus facilement s'effectuer entre une cellule-mère et son bourgeon qu'entre deux cellules adultes mêmes voisines.

Le nombre d'ascospores varie de 1 à 2 dans chaque asque: le nombre de 1 étant le plus fréquent. Les ascospores

sont globuliformes, de 2 à 3 μ, 5 de diamètre, leur surface présente de petites élévations, au centre on y observe une boule de graisse, les limites de température pour la formation des ascospores sont: maximum: +34 à +36°, et minimum: +14°. Les limites de température pour le bourgeonnement de la levure sont sur moût de bière: maximum: +41°, 5 à +43°; minimum: +5° à +8°.

A la germination les ascospores se gonflent et les verrucosités de leur membrane disparaissent. La germination s'effectue ensuite par bourgeonnement ordinaire.

Sur moût de bière il n'y a pas de formation de voile, mais il y a production d'un rudiment d'anneau. Cette espèce fait fermenter activement le dextrose et le lévulose, moyennement l'arabinose et difficilement l'inuline; elle n'agit ni sur la maltose, ni sur la lactose; elle intervertit rapidement la saccharose et la fait fermenter. Le moût de bière est fermenté rapidement et cette fermentation aboutit à la production d'alcool.

Nous avons tenu à donner la description détaillée de cette espèce, puisqu'elle nous a servi comme type dans nos déterminations.

Guilliermond et Cesarini (81) ont décrit, d'autre part, un grand nombre d'autres espèces du genre *Debaryomyces* trouvés dans les produits de la préparation des saucissons. Guilliermond et Péju (82) ont isolé des espèces vivant dans les lésions humaines et dont le rôle pathogène est vraisemblable.

C'est ainsi que ces deux auteurs ont isolé le *Debaryomyces Klœckerii* en 1920 d'un cas d'angine, et le *Debaryomyces Nadsoni* en 1921 ainsi que le *D. Matruchoti* (83) dans le pus d'une sycosis parasitaire. En 1923, Ota (84) a pu étudier et déterminer quatre nouvelles espèces de *Debaryomyces* qui se trouvaient dans la mycothèque des levures pathogènes de Pribram à *Vienne;* ces quatre levures étaient désignées sous le terme de *Hildegaard, Léopold, Laedegaard* et *Lundsgaard.* De ces quatre espèces, l'origine des souches *Hildegaard* et *Laedegaard* est inconnue. La levure *Léopold* est d'une pathogénéité douteuse, tandis que la levure *Lunds-*

gaard est nettement pathogène et a été isolée d'un cas d'Hypopionkeratitis; l'auteur a examiné le pouvoir pathogène de ces quatre souches et a pu constater qu'elles étaient sans action sur le cobaye.

Ultérieurement le même auteur, dans son essai de classification des *Blastomycètes* pathogènes, décrit comme types du groupe des *Saccharomycètes* le *Debaryomyces Burnieri* (85), isolé par Burnier à l'hôpital *Saint-Louis* chez une femme atteinte d'épidermomycose d'aspect eczémateux. Ce champignon forme sur moût de bière gélosé à +25° des cellules rondes ou ovales, mesurant 4 à 5 μ. L'aspect de la culture sur moût liquide est le suivant: il se forme d'abord un dépôt blanchâtre et au bout de dix jours on constate un anneau très mince au niveau de la surface du milieu, adhérant aux parois du tube. Cet anneau devient peu à peu jaunâtre. L'aspect sur moût gélosé montre des colonies crayeuses et lisses; sur gélose de Gorodkowa cette levure donne naissance à des éléments ascosporés permettant de rattacher l'espèce au genre *Debaryomyces*, vu que les asques dérivent d'une copulation hétérogamique et renferment une seule spore échinulée de 2 à 4 μ de diamètre.

En 1922 da Fonseca (86) a étudié une levure isolée par Hudelo, Duval et Laederich (45) et désignée dans la classification de de Beurmann et Gougerot sous le nom d'*Atelosaccharomyces Hudeloi*. Cette espèce provenait d'une *Blastomycose* à foyers multiples, et Fonseca, en reprenant l'étude morphologique de l'organisme, a été conduit à la découverte d'ascospores caractéristiques; ce qui lui a permis de faire passer ce champignon dans le genre *Debaryomyces*. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce sujet au cours de notre travail, vu que Ota (87) étudie une année après la même souche et a pu confirmer les résultats obtenus par le mycologue précédent. En 1924, dans des recherches nouvelles, Ota (84) revient sur cette question et croit être obligé de douter de l'identité de la souche conservée à *Paris* et à *Londres*. En même temps l'auteur étudie quatre nouvelles espèces du genre *Debaryomyces: D. Fabrii* et *Dr. tremoniensis*, qui ont été conservées dans la collection Buschke à *Berlin* et qui furent isolées de mycoses interdigi-

tales. D'autre part, le *D. Gruetzii,* provenant de la collection Gruetz de *Kiel,* agent d'une onychomycose, et le *D. emphysematosus,* conservé dans la collection de Gruetz et provenant de la clinique dermatologique de *Berne;* l'origine de cette dernière levure est inconnue. Ota étudie ces *Debaryomyces* dans une description complète, morphologiquement et biologiquement, il examine les cultures sur moût de bière et sur milieu de carotte après un développement de 24 heures, de trois jours, de dix jours et de un mois. Les caractères biochimiques vis-à-vis des sucres ont été examinés par la méthode de Lindner et celle de Sasakawa; l'influence de la température sur la croissance où l'arrêt des cultures a été envisagée. D'après ces données, ces espèces sont très voisines les unes des autres et elles paraissent bien difficiles à distinguer des autres *Debaryomyces.* Elles ne sont pas thermophiles et ne présentent pas de caractères morphologiques ou biologiques spéciaux. La copulation est généralement hétérogamique, plus rarement isogamique; l'ascospore est toujours échinulée dans les jeunes cultures; dans les cultures plus âgées on rencontre plus souvent des ascospores à membrane lisse. La formation de la reproduction sexuée s'effectue sur moût de bière gélosée et sur carotte, mais le milieu de choix pour l'apparition de ce phénomène est constitué par la gélose de Gorodkowa; ce milieu est composé de la façon suivante: Eau: 100 cc, Gélose: 1 gr, Extrait de viande: 1 gr, Peptone: 1 gr, Chlorure de Sodium: 0 gr, 5, Glucose 0,25. Sur ces milieux des asques apparaissent avec une grande facilité, sous condition de cultiver préalablement les levures pendant 24 heures sur moût de bière gélosé. Les ascospores mesurent en général entre 2 et 3 μ et renferment à leur intérieur 1 ou 2 gouttelettes de graisse, se colorant en rouge vif par le Sudan III. Quant à la coloration et à la mise en évidence des spores, l'auteur donne les faits suivants: les spores sont le plus nettement décelables dans les préparations microscopiques non colorées. La coloration vitale au moyen de la fuchsine ou du bleu de méthylène n'est pas à recommander; par contre, la coloration vitale au moyen de Sudan III fournit une image assez caractéristique: les gouttelettes de graisse appa-

raissent en rose; la membrane et le protosplasme sont incolorés. La méthode de Gram ne permet pas de mettre en évidence les spores et la méthode de Mœller pour la coloration des spores n'est pas favorable non plus par suite de la confusion possible entre les spores et les granulations. Ota recommande l'emploi pour la mise en évidence des ascospores de préparation séchées et colorées à l'aide du bleu de méthylène et de la phosphine, mais les cellules végétatives et les spores prennent cependant ordinairement une coloration brune identique et ce n'est que très rarement que les ascospores apparaissent teintées en bleu. Dans ce cas alors la confusion avec les granulations est aussi possible.

Quant à la pathogénéité de ces levures, l'auteur a fait des inoculations expérimentales chez des cobayes et des souris. Le cobaye se montre réfractaire pour toutes les espèces, tandis que la souris semble plus réceptive vis-à-vis de ces champignons. Cependant le *Debaryomyces Gruetzii* s'est seul montré pathogène pour cet animal; celui-ci a succombé à la suite d'une injection intra-péritonéale au bout de 26 jours; des formes levures ont été retrouvées sur des frottis de rein où elles apparaissaient agglomérées. Des coupes d'organes n'ont pas été pratiquées. Ota conclut que ces *Debaryomyces* ont une faible action pathogène qui est beaucoup moins prononcée que celle des *Cryptococcus* et des levures à formes mycéliennes.

Dans le chapitre précédent nous avons exposé un ensemble sur les différentes classifications et on a pu voir que Guilliermond, en divisant les levures en deux grands groupes, sépare ainsi les *Non-Saccharomycétacées* des levures proprement dites. Dans cette famille, comprenant des organismes se distinguant par l'absence de reproduction sexuée par asque, Guilliermond range les trois genres *Cryptococcus*, *Torula* et *Mycoderma*. En ce qui concerne ce dernier genre, il donne les caractéristiques suivantes: on groupe sous le nom de *Mycoderma* toute une catégorie de levures asporogènes qui végètent normalement au contact de l'air sous forme de voile et qui ne produisent généra-

lement pas de fermentation alcoolique. Elles forment dès le début de leur culture à la surface des milieux liquides sucrés, un voile plissé rempli de bulles d'air.

Elles se présentent d'ordinaire sous forme de cellules allongées quadrangulaires, bourgeonnant aux extrémités, à contenu transparent avec un ou plusieurs granules réfringents aux deux pôles.

Les *Mycodermes* offrent en somme les caractères des espèces du quatrième groupe des *Saccharomycétées* (*Pichia* et *Willia*) et ne sont peut-être que des formes asporogènes de ces dernières. Quelques-unes offrent des pigments. Les *Mycodermes* sont très répandus dans l'air et vivent surtout dans les liquides renfermant de l'alcool.

Comme on s'en rend facilement compte à la suite de cette définition, Guilliermond comprend dans ce genre un grand nombre de microorganismes ne possédant pas de propriétés pathogènes et dont la plupart se trouvent sur les liquides alimentaires ou sur des jus de fruits et qui, en général, ont un intérêt industriel.

Il distingue de ce genre le genre *Torula*, comprenant des espèces asporogènes capables de fermenter les sucres, dont quelque-unes ne forment pas de voile, et dont les autres produisent des anneaux ou des voiles muqueux sans interposition de l'air, analogues au troisième groupe des *Saccharomycétées* (Saccharomyces). La différence entre ces deux genres de *Non-Saccharomycétées* est tout à fait provisoire. Le troisième genre de cette famille comprend alors toutes les levures asporogènes pathogènes dénommées sous le terme générique de *Cryptococcus*.

Nous avons, dans le chapitre précédent, adopté la classification de Langeron qui est jusqu'à présent la seule permettant de différencier nettement les genres pathogènes blastomycosiques. En effet, le chaos créé par les multiples classifications qu'on rencontre dans la littérature des blastomycoses est tel que la même espèce est décrite suivant les différents auteurs sous les termes de *Cryptococcus, Oidium, Monilia, Endomyces, Mycoderma*, etc.

De toute façon il est d'une importance capitale de distinguer tout d'abord les *Saccharomycétées*, levures à asques,

des *Hyphomycètes thallosporées,* n'en produisant pas; il est absolument contraire aux lois de la systématique de comparer le *Mycoderma lactis* avec *Monilia albicans* par exemple; dans un travail récent, Sasakawa (88), étudiant les caractères morphologiques et biochimiques de différentes levures parasites, s'exprime dans les termes suivants: «Plaut (89) distingue entre les *Oidium* et les *Monilia* et il range l'*Oidium lactis* parmi les premiers, *Monilia albicans* parmi les derniers. Morphologiquement ces deux champignons peuvent facilement être différenciés: l'*Oidium lactis* par sa tendance constante à former des hyphes, *Monilia albicans* par son caractère levuriforme avec tendance de donner des cellules allongées, filamenteuses. La diagnose différentielle est encore facilitée par une observation que je dois à Paltauf: la formation d'un mycélium richement ramifié par l'*Oidium lactis,* en opposition à la formation de filaments chez le *Monilia albicans,* par laquelle un emballage (pseudomycélium) peut être imité. Plaut parle dans le même ordre d'idées très probablement d'un cloisonnement du mycélium du *Monilia albicans* se produisant dès le commencement, ce qui fait paraître à l'auteur que *Monilia albicans* n'est pas en parenté avec les *Phycomycètes.*

Gougerot (90) choisit une autre nomenclature; il range l'*Oidium lactis* aussi chez les *Oidium* et les levures à filaments sont désignées par lui sous le terme de *Zymonema* et il les place sur le même plan que les *Endomyces* et *Saccharomyces* dans un groupe général appelé *Exoascées.*»

C'est dans cet ordre d'idées que les *Mycoderma,* étant des *Hyphomycètes arthrosporés,* se voient attribuer une place nettement définie. Langeron, en se fondant sur la classification de Vuillemin, résout la question de la façon suivante:

Les *Hyphomycètes thallosporés* sont caractérisés par leur mode de dissémination; celle-ci s'opère au moyen de thallospores, produites par le morcellement du thalle sans aucune différenciation particulière. Ces thallospores diffèrent donc notablement des conidies véritables. Suivant la nature des thallospores, Vuillemin a divisé les *Thallosporées* en deux groupes:

1° Les *Blastosporées:* chez ces champignons les thallospores sont des blastospores, c'est-à-dire des globules arrondis ou ovoïdes nés par bourgeonnement, soit de formes levures, soit de formes filamenteuses. Ces spores diffèrent des conidies non seulement par leur mode de formation, mais encore par le fait qu'elles continuent à se multiplier elles-mêmes par bourgeonnement, sans subir l'arrêt dans la vie végétative qui est caractéristique des conidies. Il y a donc entre ces deux espèces de spores une différence à la fois morphologique et biologique. Les *Blastosporées,* producteurs des *Blastomycoses,* appartiennent au genre *Cryptococcus* ou levures anascosporées et *Monilia.*

Le genre *Cryptococcus* renferme d'après ces classifications des organismes désignés improprement sous le nom de *Torula* et *Mycoderma*; d'autre part, le démembrement proposé en 1910 par de Beurmann et Gougerot semble prématuré si l'on en croit Langeron; il n'y a pas lieu d'adopter le genre *Atelosaccharomyces, Parasaccharomyces* et *Zymonema.*

Vuillemin a montré que sous le nom de *Monilia* on avait confondu des *Blastosporées* qui sont dans ce genre à leur véritable place, et des *Conidiosporées* à conidies en chapelets telles que les *Scopulariopsis,* dont les affinités sont du côté des *Penicillium*; sous le terme de *Monilia Gmelin* 1791, nous n'entendrons donc avec Langeron que les *Hyphomycètes* filamenteux, se multipliant par blastospores, donnant des cultures blanches, plus ou moins crémeuses, et répondant à la diagnose du genre telle que l'a donnée Vuillemin.

2° Les *Arthrosporées:* chez ces champignons, les thallospores sont des arthrospores; elles ne naissent pas par bourgeonnement comme les blastospores, mais simplement par désarticulation des filaments végétatifs.

Parmi les *Arthrosporées,* certains *Mycoderma* sont les seuls qui produisent des affections pouvant être rattachées aux blastomycoses; il ne faut pas confondre le genre *Mycoderma,* dont les caractères ont été précisés dans les travaux de Vuillemin et Jannin (65) avec deux autres groupes d'or-

ganismes tout à fait différents; d'une part des levures asporogènes connues dans l'industrie sous le nom de *Mycodermes* ou champignons formant des voiles à la surface des liquides fermentesibles, comme nous l'avons déjà mentionné, mais qui ne sont pas des Arthrosporées, d'autre part des *Bactéries* telles que le ferment du vinaigre. Ces dénominations doivent tomber en synonymie et le nom de *Mycoderma* Persoon 1822 ne doit s'appliquer qu'à des champignons arthrosporés. Cette définition des *Mycoderma* nettement établie, Langeron continue son exposé de la façon suivante: Les *Mycoderma* sont encore souvent nommés improprement *Oospora* et *Oidium;* nous avons établi ailleurs que le genre *Oospora* devait tomber en synonymie. Les *Oospora continus* de Gueguen deviennent les *Microsiphonées* de Vuillemin, groupe nettement différencié de tous les autres champignons par un thalle bactériforme et par ses propriétés d'anaërobiose, d'iodorésistance et d'acidorésistance. Les *Oospora septés* de Gueguen ne sont autre chose que les *Mycoderma: Hyphomycètes arthrosporés* à thalle volumineux, tout à fait différents des *Microsiphonées*. Le groupe médical des *Oospora* doit donc disparaître en même temps que le genre botanique du même nom, pour céder la place à des dénominations précises et définitives.

Il en est de même du genre *Oidium* Linck. Ce nom a été appliqué par Linck à des champignons très divers: *blastosporés* (*Monilia*), *arthrosporés* (*Torula*), formes conidiennes d'*Erysiphées*. Depuis les travaux des frères Tulasne le terme d'*Oidium* doit être réservé à ces dernières qui sont des *Ascomycètes* parasites des végétaux. Le mot *Oidium* ne peut donc plus être employé en *Mycologie* médicale et il faut le rayer définitivement de toutes les dénominations des champignons pathogènes.

Nous prendrons comme type de *Mycoderma* la première espèce découverte, fort répandue dans la nature: le *Mycoderma lactis;* on le trouve dans les macérations de céréales (et notamment dans celles du maïs), sur certains fromages et sur beaucoup d'autres matières organiques fermentescibles: on le rencontre d'une façon constante dans les liquides hyperacides (A. Sartory) (91).

Le premier auteur qui le mentionne, le figure et en donne une description est Desmazières (92). Il lui donne le nom de *Mycoderma Malti Juniperini,* parce qu'il l'observe à la superficie des résidus de la distillation (drèche) de l'eau-de-vie de genièvre.

En 1851, Bonorden (54) décrit et figure un *Chalara Mycoderma* qui n'est autre chose que le *Mycoderma lactis,* et c'est à tort que cet auteur le classe dans le genre *Chalara* de Corda.

En 1852, Fresenius (93) décrit, figure et nomme *Oidium lactis* un champignon qu'il considère comme nouveau. Les auteurs qui ont suivi, paraissent avoir ignoré les travaux anciens sur ce sujet. Ils font remonter à Fresenius la première mention de ce champignon. Ce champignon présente un thalle irrégulièrement cloisonné, la longueur des articles diminuant à mesure que l'on se rapproche des extrémités. Chaque filament se ramifie en branches latérales naissant au-dessous d'une cloison et ne se développant le plus souvent que d'un seul côté. Jannin (65) a pu observer un mycélium tantôt richement ramifié et abondamment cloisonné, tantôt une forme peu ramifiée, pauvre en cloisons, formant un lacis de filaments enchevêtrés (milieu liquide).

Souvent et particulièrement dans les crachats, l'examen microscopique montre des arthrospores rectangulaires et des tronçons de mycélium en voie de dissociation, dont certains éléments forment déjà des tubes germinatifs. Les spores sont rectangulaires, rondes ou elliptiques. Cet aspect qui suit la forme filamenteuse apparaît plus ou moins vite suivant la composition du milieu. Le calibre des filaments varie de 3 à 10 μ.

Quant aux caractères du mycélium en vie parasitaire, Jannin fait remarquer que l'adaptation à la vie dans l'intérieur des tissus réalise en général le type levuriforme ou blastomycétique. Lorsque le champignon peut végéter à la surface des lésions ou sur des lésions ouvertes, il offre des hyphes aériennes et les caractères microscopiques tels qu'on les observe dans les cultures et comme on a pu le constater

pour le *Mycoderma subtile* de Babes (61), étudié par Blanchard, provenant d'ulcérations cutanées. Le parasite se présente alors sous la forme arthrosporée, soit avec les caractères habituels du *Mycoderma lactis*, soit avec les caractères aberrants déterminés par une longue hérédité parasitaire.

Le *Mycoderma cutaneum* de de Beurmann, Gougerot et Vaucher (63) 1909, provenant d'une dermatomycose gommeuse ulcéreuse, existe dans les tissus et les exsudats purulents sous forme de cellules rondes, bourgeonnantes, à membrane translucide, à granulations chromatophiles et prenant généralement le Gram. Aucune autre forme parasitaire n'a été observée.

Le *Mycoderma pulmoneum*, observé dans les crachats ou provenant de cavernes pulmonaires, a été toujours rencontré sous la forme filamenteuse, soit sous forme de filaments en voie de dissociation, soit à l'état d'arthrospores nombreuses mesurant 4 à 10 μ. de largeur, présentant des stades de germination ou déjà en forme de mycélium fourchus ou en baïonnette.

On voit donc que dans l'analyse anatomo-histologique les champignons du genre *Mycoderma* peuvent se présenter sous des aspects très divers; d'après de Beurmann les cultures primitives pourraient même pendant quelque temps conserver leur aspect initial et se modifier seulement très lentement et progressivement à la suite de repiquages nombreux et succesifs, pour adopter finalement les caractères des *Mycoderma* typiques. Si d'après les expériences récentes cette mutabilité paraît douteuse, il n'en est pas moins vrai que le diagnostic d'une mycose à *Mycoderma* est fort difficile et on doit croire avec Sakurane (69) que bon nombre de mycoses à *Mycoderma* ont été ainsi confondues avec d'autres blastomycoses.

Comme espèces pathologiques nettement établies nous citerons les cas décrits d'un côté par Jannin et adoptés par Langeron en y joignant quelques cas plus récemment isolés.

Le *Mycoderma pulmoneum*, désigné par Bennett (66) en 1842 sous le nom d'*Oidium pulmoneum*, a été isolé de crachats tuberculeux et de lésions pulmonaires et retrouvé

plus tard par Balzer, Burnier et Gougerot (64) dans une dermatomycose ulcéro-végétante.

La morphologie de ce champignon est la suivante: Longs filaments ramifiés, entrecroisés, parallèlement fasciculés, formés d'articles inégaux de 6 à 8μ sur 30 à 50μ; quelquefois on trouve des articles renflés de 9 à 12μ de large. Les spores en place forment des chaînes de 4 à 12 éléments rectangulaires, placés bout à bout, les plus petites spores ont 3 à 4 μ sur 6 à 10 μ; les plus grosses 8 à 24 μ; les moyennes 4 à 5 μ sur 8 à 12 μ. Les spores détachées forment des amas; elles sont rondes (6 à 8 μ), quadrangulaires (4 à 6 μ), rectangulaires (4 à 8 μ), ovoïdes (8 à 12 μ); quelquefois très grosses (10 sur 22 μ). Les cultures sont blanches, réticulées, peu saillantes; sur gélose glycérinée elles forment des colonies arrondies, isolées, confluentes en un large enduit blanc, luisant, parcouru de crêtes étroites, peu proéminentes, entrecroisées irrégulièrement, souvent anastomosées, comme réticulées. Une auréole plate, plus ou moins large, entoure les colonies qui se recouvrent rarement, même avec l'âge, d'une poussière blanc mat. Sur pomme de terre, carotte, betterave glycérinée, l'aspect est identique, mais la culture se couvre plus souvent que sur gélose d'un enduit blanc mat. Les milieux gélatinés sans sucre ne sont pas liquéfiés; par contre, les milieux gélatinés glucosés présentent le phénomène de la protéolyse. Quant à l'action pathogène, les auteurs citent les faits suivants: Le rôle infectieux n'est pas douteux par un ensemble de preuves positives ou négatives; aspect spécial des lésions, formes mycéliennes dans les frottis de pus, culture obtenues à diverses reprises en partant de lésions différentes; sporo-agglutination positive à 1/60, influence nette, quoique lente de l'iodure de potassium. Certaines cultures ont été obtenues pures d'emblée sans association microbienne; des fragments de raclage inoculés au cobaye ne l'ont pas tuberculisé et la réaction de Wassermann était négative. Les animaux de laboratoire inoculés par Balzer, Burnier et Gougerot par voie sanguine ou intrapéritonéale ont succombé à des septicémies, et un rat inoculé dans le tissu conjonctif aurait présenté une ulcération anale mycosique.

Un autre *Mycoderma pulmonaire* a été étudié par Verdun en 1912; cette espèce avait été isolée par Cao (67) dans une bronchite chronique; il se trouvait en association avec le bacille tuberculeux. Ce *Mycoderma,* appelé *Mycoderma Caoi* Verdun, a comme caractéristique la formation dans les cultures sur gélose ou sur carotte de bouquets de filaments très longs; en outre, il tue le lapin en 10 à 14 jours avec production de granulomes dans le rein, le foie et le cerveau. Des rétrocultures ont été obtenues à partir des foyers de l'animal.

Les *Mycoderma Bogolepoffii* N° 2 et N° 4 de Jannin proviennent de lésions pulmonaires; ces espèces sont nettement définies par la forme de leurs spores supportées par des filaments qui ne se dissocient en aucun moment et ont véritablement l'apparence de sporophores. L'auteur insiste sur la présence d'un mycélium à gros et à fin calibre, qui lui permet de le différencier du M. pulmoneum; en outre, le *M. Bogolepoffii* N° 4 se distingue nettement de tous les autres *Mycoderma* par la présence de spores piriformes s'insérant directement sur les côtés d'un filament qui ne remplit plus aucune fonction disséminatrice et rappelant ainsi à certains égards les fructifications des conidiophorées. Nous aurons l'occasion de revenir sur ces faits dans la description de notre cas personnel.

En 1923, Fontoynont et Boucher (94), dans leur contribution à l'étude des mycoses de *Madagascar,* décrivent un *Mycoderma* nouveau qui a été trouvé dans un abcès au poumon, accompagné de vomiques.

Ce *Mycoderma* a reçu le nom de *M. rabasalama* et s'est montré pathogène pour les animaux de laboratoire.

En ce qui concerne les blastomycoses cutanées dues à des *Mycoderma,* Jannin distingue trois types de dermatites: 1° la dermatite ulcéreuse de Babès, caractérisée par les lésions ouvertes à aspect clinique spécial; 2° les dermatites ulcéro-gommeuses, et 3° les dermatites ulcéro-végétantes.

Dans cette catégorie nous pouvons mentionner le *Mycoderma Sakuranei* qui rentre dans le type ulcéro-gommeux

et qui a été observé par Sakurane au *Japon* dans des gommes sous-cutanées avec ulcérations du derme, avec néoformation du tissu cellulaire.

Vient ensuite le *Mycoderma* cutaneum isolé d'une dermatomycose ulcéro-gommeuse par de Beurmann, Gougerot et Vaucher en 1909. Dans ce cas les lésions primitives consistaient en infiltrats gommeux dermiques et hypodermiques disséminés, se produisant en différents endroits du corps à des intervalles de temps assez irréguliers et s'ulcérant secondairement.

Le *Mycoderma pulmoneum,* dont nous avons déjà souligné le rôle pathogène pulmonaire, a été également isolé après, d'une dermatomycose ulcéro-végétante disséminée par Balzer, Burnier et Gougerot.

Ici il faudrait mentionner de même les *Blastomycoses* américaines dues au *Mycoderma dermatitis,* décrit par Gilchrist et Stockes (95) en 1898, et le *Mycoderma immite* produisant la dermatite à coccidoïdes ou *Granuloma coccidoïdes,* observée et étudiée pour la première fois par Rixford et Gilchrist (96) en 1897. Depuis, un grand nombre de cas américains de dermatites de Gilchrist ont été signalés pour le *Mycoderma immite,* nous ne citerons que Thorne, Ophüls et Noffit, Montgomery, Rifkogel et Morrow (97), Gardener et Halton (98), Wolbach (99), Brown et d'autres auteurs, qui ont démontré que cette maladie a beaucoup d'apparence avec le processus évolutif de la maladie de Gilchrist, qui, cependant, présente une allure plus maligne par suite de la diffusion du parasite par des spores endogènes à travers le système lymphatique. L'image clinique n'est pas uniforme; il se forme une adénopathie pseudo-tuberculeuse et les lésions cutanées ressemblent quelquefois à celles du mycosis fungoïdes, quelquefois aussi il se forme des nodules sous-cutanés indolores. Langeron signale cependant l'absence complète de forme bourgeonnante dans les lésions et ne lui reconnaît pas le caractère d'une blastomycose, en l'étudiant toutefois à cause de sa ressemblance clinique avec la maladie de Gilchrist.

Quant à la blastomycose de Gilchrist, l'image anatomo-pathologique est toujours tellement semblable que les nombreux cas observés relèvent presque certainement du même agent pathogène. Le parasite apparaît dans les tissus morbides avec des caractères à peu près constants, tandis que les aspects culturaux sont souvent différents.

Dans les cultures le mycélium prend la forme de filaments hyalins ou granuleux à mode de ramification irrégulière: les spores naissent par cloisonnement des filaments, formant des chaînes terminales courtes. Les hyphes aériennes sont inconstantes, parceque Gilchrist et Stockes n'ont pas observé ces éléments, tandis que Buschke a réussi à obtenir ces formations. Il existe le plus souvent des formes levures rondes ou ovales, et la prédominance des formes filamenteuses sur les formes levures n'est pas constante. Le champignon isolé par Gilchrist possède par conséquent le mode de reproduction et les caractères des *Mucédinées* du genre *Mycoderma* et la maladie produite par ces parasites est à ranger dans les dermatites ulcéro-végétantes du côté des cas de Balzer, Burnier et Gougerot.

Dans le groupe des dermatites ulcéreuses, le type qui doit servir à l'étude est le *Mycoderma subtile* qui a été trouvé en 1892 par Babès sur des ulcérations de la peau et désigné par lui sous le nom d'*Oidium subtile cutis*. Les symptômes de la maladie étaient caractérisés par des ulcérations pustuleuses disséminées et rondes, d'abord de la grosseur d'un pois, évoluant ensuite jusqu'à 2 cm de diamètre. Le fond de ces ulcères était rouge vif; les parois étaient taillées à pic et recouvertes de croûtes ou de plaques blanches et formées d'un tissu serré de filaments mycéliens fasciculés et s'élevant du fond de l'ulcère. L'examen microscopique montrait des hyphes cloisonnées s'épanouissant en filaments fertiles terminaux qui donnaient naissance à des chaînes de spores asexuées en forme de biscuits.

Babès et Radulescu ont réussi à transplanter ce champignon sur un lapin et pu reproduire chez celui-ci, après 3 à 5 jours, des ulcères analogues à ceux observés chez le sujet d'où le parasite avait été isolé.

Cette maladie mycosique, caractérisée par des ulcères multiples découpés à l'emporte-pièce et recouverts de végétations parasitaires luxuriantes ne présentant pas d'analogies, ni avec les mycoses ulcéro-végétantes ou ulcéro-gommeuses à *Mycoderma,* ni avec les dermatites végétantes, constitue un type très particulier mais rentrant nettement dans le genre Mycoderma.

Dans le même ordre d'idées il faut citer ici une blastomycose, observée dans le Sud de l'Amérique et principalement au *Brésil,* décrite pour la première fois par Splendore (100) en 1912 et ensuite par Escomel (101) en 1915 et par Carini (102), Lutz et Terra. Les symptômes cliniques se font remarquer par des abcès cutanés à bords nets et à sécrétion putride, accompagnés par l'apparition d'une adénopathie et de formations nodulaires, attaquant principalement les muqueuses. L'agent cryptogamique formé par des cellules ovalaires ou rondes de 1 à 9 μ de diamètre se multiplie par bourgeonnement; le champignon est facilement cultivable et montre aussi des formes filamenteuses; les inoculations expérimentales ne réussissent pas dans tous les cas. Ce parasite, agent d'une blastomycose à lésions cutanées et muqueuses, est à désigner d'après Langeron sous le nom de *Mycoderma brasiliense* Splendore 1912.

Nous avons ainsi donné un aperçu général sur les blastomycoses causées par des champignons appartenant aux genres *Debaryomyces* et *Mycoderma;* nous avons pu voir que ces affections pouvaient attaquer des organes différents du corps humain.

En ce qui concerne les *Blastomycoses* en général, Buschke et Joseph distinguent les catégories suivantes d'après les organes lésés:

1° Blastomycoses cutanées que nous pouvons subdiviser en 3 groupes comme nous l'avons déjà vu;

2° Blastomycoses des os et des articulations;

3° Blastomycoses du cerveau et système nerveux;

4° Blastomycoses abdominales et intestinales;

5° Blastomycoses buccales et amygdaliennes;

6° Blastomycoses des kératites et conjonctivites;

7° Blastomycoses des vulvo-vaginites.

Nous avons pu nous rendre compte que pour les genres *Debaryomyces* et *Mycoderma* les organes les plus fréquemment atteints sont: la peau et les voies respiratoires.

Avant de décrire nos cas personnels nous allons donner un aperçu sur les pronostics et la thérapeutique de ces affections.

CHAPITRE III

Pronostics et thérapeutique des Blastomycoses

Si l'on en croit HARTER, voici le bilan qui ressort de toutes les observations qu'il a pu étudier: dans la blastomycose généralisée ou disséminée, sur 24 cas, on a 3 guérisons, 18 morts et 3 états graves. Sur 5 cas très probables: 3 guérisons, 1 mort, 1 cas où on n'eut pas de renseignements ultérieurs.

Quant aux blastomycoses localisées, le pronostic est très variable. Dans les cas les plus fréquents, c'est-à-dire dans ceux de blastomycose cutanée, la guérison a lieu généralement après l'emploi de l'iodure de Potassium ou de sulfate de cuivre ou encore à l'aide des Rayons X.

Dans les blastomycoses qui se présentent sous la forme de pseudo-tumeurs et surtout de gros abcès, l'opération chirurgicale précoce amène une guérison rapide. Dans le cas où la blastomycose se présente sous forme de petits abcès, de nodules sous-cutanés, le pronostic est également très favorable; dans les autres formes, le pronostic dépendra du siège de la lésion (centrale, intestinale), de son ancienneté et surtout de l'état général du malade.

En ce qui concerne le diagnostic des blastomycoses, disons de suite qu'il ne peut se faire que par des recherches de laboratoire. Nous citerons ci-dessous les procédés les plus communément employés pour déceler le parasite incriminé:

1° *Examen de fragments ou raclage de lésions cutanées:* Dans ce cas on emploie la potasse caustique à 40%, on place les fragments sur un porte-objet, dans une goutte de solution potassique, on recouvre d'une lamelle et on chauffe avec précaution, jusqu'au voisinage de l'ébulition; puis on examine. Les levures se reconnaissent assez facilement

grâce à leur volume, leur réfringence, leur double contour. On peut également employer du bleu lactique à la place de solution potassique.

2° *Examen d'une biopsie:* Cette biopsie peut consister en un fragment d'une lésion cutanée ou le plus souvent d'un nodule sous-cutané. Dans ce cas il faut le fixer, en faire des coupes à la paraffine et colorer ces dernières. Le fixateur ne semble pas avoir grande importance. On peut utiliser l'alcool à 70°, le formol à 10%, le formol picrique. La coloration à l'hémalun est très bonne, mais pour avoir une différenciation bien nette, il faut compléter la coloration par l'éosine.

Le colorant de Dominici (éosine-orange, bleu de toluidine), celui de Prenant (hématéine, eau, éosine-orange, alcool, vert lumière, alcool, xylol), la méthode de Gram donnent aussi de belles préparations.

3° *Examen du pus:* C'est le pus qu'on peut avoir le plus fréquemment à analyser: pus d'ulcération de la peau, pus provenant d'une ponction, d'un abcès hypodermique, d'un gros abcès pottique, d'une arthrite. On peut alors examiner dans une solution faible de potasse. Le mieux est de le fixer et de le colorer à l'hémalun seul ou à l'hémalun-éosine.

4° *Cultures:* Les cultures sont nécessaires, non seulement pour affirmer le diagnostic, mais pour déterminer le parasite. Il faut donc, quand on aura un fragment d'une biopsie ou du pus, faire des préparations microscopiques avec une partie du matériel et mettre l'autre en cultures.

Les blastomycètes peuvent pousser sur tous les milieux, mais ils préfèrent de beaucoup les milieux sucrés; on en dispose à l'étuve à +37° et on en laisse à la température du laboratoire.

Généralement les colonies de levure apparaissent le 3ème ou le 4ème jour, elles sont blanc crémeux, bien différentes des autres colonies microbiennes qui peuvent aussi pousser.

Il faut douter du pouvoir pathogène d'un champignon qui ne pousse pas à +37°.

Un prélèvement de la culture examiné directement sur lame et ensuite après action du bleu de toluidine ou du rouge neutre, nous renseignera rapidement sur la nature et les principaux caractères du parasite.

Au point de vue de la classification, une question très importante doit être envisagée ici, il s'agit de la possibilité de formation et de la mise en évidence des éléments caractéristiques de la reproduction sexuée, appelés asques et ascospores. Cette question a été traitée dans les dernières années par Sasakawa, Buschke et Harry et par Ota et Da Fonseca. Sasakawa (88), dans un travail biochimique très approfondi, s'est donné la peine d'examiner 21 espèces pathogènes et saprophytes, conservées dans la collection Pribram de *Vienne* au point de vue de leur forme, de leur pouvoir de sporulation et de leurs propriétés fermentatives.

Quant à l'observation du mode de formation des asques, l'auteur a cultivé tout d'abord ces levures suivant trois procédés différents: 1° une culture pure examinée à l'état natif a été abandonnée pendant un mois et plus pour être examinée au bout de cette période; ensuite 2° l'auteur a effectué des cultures sur blocs de plâtre et 3° il a cultivé ces espèces sur un milieu gélose glucosée dans un vase de culture luté hermétiquement. Ces différentes cultures ont été examinées microscopiquement après coloration par la méthode de Moeller, spécifique pour la recherche des spores. Les examens ont été pratiqués sur les cultures en blocs de plâtre à des intervalles réguliers de 3 à 4 jours et sur les autres milieux à partir de 4 semaines d'évolution. Sasakawa a examiné en même temps comme témoin des levures à formations ascogènes bien déterminées pour avoir des termes de comparaison.

Il est intéressant de noter que par ces méthodes, l'auteur n'a pu déceler parmi les 21 espèces soumises à l'examen qu'une seule levure, le *Saccharomyces canis* San Felice, capable de produire des ascospores. Buschke et Harry (103) constatent alors que les résultats de ces recherches sont d'autant plus intéressants que jusqu'à présent la plupart des auteurs mentionnent la formation des asques et des ascospores. Buschke lui-même relate la mise en évidence

chez presque toutes les levures pathogènes, examinées de la formation sexuée et la présence de 2 à 5 ascospores. Sasakawa croit que tous les auteurs ont été victimes d'erreurs étant donné qu'ils se sont contentés de déceler des éléments acido-résistants, confondus avec des spores. D'après lui, ces éléments sont beaucoup plus petits que les ascospores et présentent entre eux une dissemblance volumétrique notable.

Sasakawa pense que ces éléments acido-résistants sont identiques à la volutine de Henneberg. Buschke et Harry, en employant la méthode de Schumacher (104), basée sur l'emploi du bleu de méthylène additionné de phosphine, ont vérifié cette hypothèse. Ces auteurs prétendent qu'en employant la technique de Schumacher, on peut en même temps reconnaître la présence ou l'absence des ascospores; cette méthode fournit des préparations de levures trichromes en ce sens, que la nucléine se colore en jaune, la volutine en vert et les ascospores en bleu. La technique employée est la suivante:

Les cellules de levure sont fixées sur la lame porte-objet, colorées ensuite pendant une minute au moyen d'une solution à 1% de bleu de méthylène phéniqué. On lave avec de l'eau distillée et on contre-colore, en agitant continuellement à l'aide d'une solution à 1% de phosphine pendant 90 secondes.

Buschke et Harry ont ainsi pu confirmer les assertions de Sasakawa; ce dernier s'explique le pouvoir ascogène de *Saccharomyces canis* San Felice par son origine; cette espèce ayant été isolée de jus de fruits, diffère par conséquent des autres levures parasitaires.

Il est intéressant de noter ici qu'en 1923, donc un an après Sasakawa et presque en même temps que Buschke et Harry, Ota, en examinant la même mycothèque, a pu affirmer l'existence de 5 espèces appartenant au genre *Debaryomyces*, caractérisées par la formation d'asques, renfermant une ascospore et, en décrivant sa méthode d'investigation, il indique que la technique à la phosphine ne lui donne pas satisfaction et il préfère la coloration vitale au moyen du *Sudan III*.

Vu que DA FONSECA, en examinant l'*Atelosaccharomyces Hudeloi*, espèce cataloguée et étudiée par les auteurs précédents a pu obtenir un résultat analogue à celui d'OTA, il il nous semble que ces dernières constatations sont justes, surtout si nous considérons nos propres recherches que nous exposerons par la suite.

Ces mêmes savants ont apporté une contribution à l'étude biochimique de ces champignons: SASAKAWA, en employant la méthode de LINDNER, porte un grand intérêt au pouvoir fermentatif et classe ces vingt et une espèces examinées en considérant leurs caractères morphologiques en premier lieu, et il utilise ensuite le pouvoir fermentatif comme caractère différentiel. Ainsi son premier groupe *Monilia* renferme des levures qui fermentent toutes les hexoses mises en expérience. Le 2ème groupe *Pseudo-Torulaspora* se distingue du 3ème groupe: les formes toruleuses, par le pouvoir fermentatif; en effet ces dernières sont, d'après l'auteur, incapables de conduire la fermentation des hydrates de carbone jusqu'à la production de gaz.

Par contre OTA conclut de ses recherches, qu'on ne doit attribuer aucun caractère de critérium au pouvoir fermentatif. Nous aurons aussi l'occasion de revenir sur cette question au cours de notre exposé personnel, de même que sur l'objection formulée par SASAKAWA en ce qui concerne les constatations de GOUGEROT sur la mutabilité des caractères morphologiques et biochimiques de levures pathogènes.

Morphologie des Blastomycètes dans les tissus et les cultures :

Dans les tissus et le pus les microorganismes des blastomycoses humaines présentent le même aspect. Généralement on a affaire à des corps ronds ou ovales, avec capsule réfringente à double contour, parfois enveloppe gélatineuse. Nous croyons devoir insister ici sur la présence de cette gaine, étant donné que nous reviendrons sur ce phénomène lors de la description d'un de nos parasites qui présentait cette particularité d'une façon très exaltée. A l'intérieur de cette capsule, on voit des granules réfringents ou des

corps plus volumineux sporiformes. Sur les coupes colorées, la membrane à double contour, homogène, est parfois séparée par un espace clair, de dimensions variables, du protoplasme grossièrement granuleux. On peut voir également dans les cellules de levure des vacuoles de grandeur différente.

Généralement les Blastomycètes ont de 7 à 20 μ de diamètre;cependant il en existe de plus petits et de plus grands. Leur mode de multiplication est le bourgeonnement qui s'observe à tous ses stades. Rarement on trouve dans les tissus des filaments capables de pénétrer entre les éléments cellulaires ou à leur intérieur comme dans les mycoses dues à l'*Endomyces albicans*.

Exceptionnellement, dans l'organisme, on a signalé la multiplication par endosporulation; tels les cas de Le Count et Myers (105), Blastomycose du cervelet, et Dubreuilh (106), Blastomycose cutanée. Dans ce dernier cas, l'auteur décrit son microorganisme comme un corps encapsulé, se multipliant par scission interne. Malheureusement aucune culture du parasite ne fut faite.

Cette pseudosporulation, dit Harter (5), pourrait, si nous voulions la rechercher, se retrouver dans quelques cas de nos lésions humaines ou expérimentales. Plusieurs fois, en effet, surtout quand les levures étaient phagocytées, à côté de la membrane rupturée ou plus ou moins détruite, on voyait des corps de grandeur inégale provenant de la cellule-mère.

Dans les cultures, les diverses levures présentent des différences notables (formes levures ou appareil végétatif compliqué consistant en éléments bourgeonnants et mycélium avec parfois des hyphes aériennes).

Les levures de Busse (34), Curtis (18), Troisier et Achalme (16), Vuillemin et Legrain (23), Blanchard, Schwartz et Binot (26), Brewer et Wood (107) ne donnent que des cellules arrondies et ovales, dont beaucoup bourgeonnent. Jamais on ne trouve de filaments véritables, mais parfois uniquement des formes allongées. Les unes possèdent une forme ascosporée et doivent être rangées dans

les *Saccharomyces;* les autres n'ont pas de mode de reproduction et on ne peut que les classer dans les Hyphomycètes thallosporés.

Traitement: Dans toutes les mycoses, l'iodure de potassium a fait ses preuves; nous connaissons ses merveilleux résultats dans l'actinomycose. De même, dans tous les cas de sporotrichoses, d'oosporoses, le traitment ioduré a une action curative constante. Dans la Blastomycose généralisée, les résultats ont été jusqu'ici peu satisfaisants. Il est probable que si le diagnostic était précoce, le traitement local associé au traitement général donnerait de bons résultats. C'est ainsi que dans l'observation de Gilchrist, le malade fut guéri en six semaines par l'iodure de potassium. Dans celle de Hudelo, Duval et Laederich, la guérison fut obtenue par l'iodure, après incision et nettoyage de tous les abcès formés; de même Hyde et Montgomerry (108) obtinrent la guérison de leur malade par ce produit.

Pour arrêter la marche de l'infection, le médecin devra avoir recours à l'ablation chirurgicale pour les gros abcès et au traitement ioduré intensif. Les iodures de potassium, de sodium et de fer doivent être donnés à la dose de 3 à 4 grammes par jour; on augmente progressivement suivant la tolérance du malade. On doit arriver à la dose maxima que peut supporter le malade. Pour éviter les inconvénients de ces fortes doses, on peut associer les iodures, les mélanger à des amers, et surtout veiller à l'antisepsie intestinale.

Il est nécessaire de continuer le traitement le plus longtemps possible, même après la guérison apparente, sans cela la récidive et même la généralisation se produisent.

S'il y a intolérance on peut faire des injections intramusculaires d'huiles iodées, par exemple de *lipiodol,* ou encore emploÿer des albumines iodées, telles que l'*iodomaïsine,* qui amène une regression rapide des lésions.

Ne pas négliger le traitement iodo-ioduré (incision, curetage, pansements de lésions externes avec une liqueur iodo-iodurée, attouchements des ulcérations avec la teinture d'iode).

Stimuler l'appétit, recourir à la suralimentation avec poudres de viande, aliments gras, huile de foie de morue à hautes doses, changer de climat (Herrick et Garvey) (109).

Le sulfate de cuivre a été aussi employé avec succès. A.-D. Bevan (110) en 1905 le prescrit à l'intérieur à la dose de 5 centigrammes par jour dans des cas d'actinomycoses et de blastomycoses. Depuis on a employé ce médicament à l'intérieur à la dose indiquée.

Fontoynont et Boucher (99) ont eu des succès à *Madagascar* avec le bleu de méthylène appliqué à l'extérieur et administré, en outre, par la bouche. Ce médicament leur a paru spécifique pour les gommes et les abcès à *Saccharomyces granulatus*. Par contre, les vaccins produisent rarement la guérison et exposent à des accidents.

Nous tenons à donner quelques références sur le traitement de ces affections par la radiothérapie, vu que, au cours de nos recherches, nous avons eu affaire à un cas qui, étant donné son aspect clinique, nous a incité à appliquer un traitement par les rayons X. De plus, l'état clinique de la malade s'étant amélioré passagèrement à la suite des applications, nous avons été conduit à entreprendre des recherches expérimentales au moyen de cultures de l'agent cryptogamique.

Zimmermann (111) a réalisé les premiers traitements au moyen des rayons de Röntgen de quelques cas d'actinomycoses, et E. Levy (112) a définitivement démontré l'efficacité de ce traitement en ce qui concerne cette affection.

D'autre part, dans la thérapeutique des mycoses cutanées occasionnées par des *Hyphomycètes* en général, comme l'a démontré principalement Sabouraud (113), nous mentionnerons seulement l'importance de la Röntgenthérapie contre les champignons des teignes, tels que les *Microsporum*, Favus et *Trichophyton*. D'autre part, on connaît l'action favorable d'un traitement combiné: iodure de potassium — rayons X, dans les cas avancés de *sporotrichoses malignes*. Dans les *blastomycoses américaines*, Simpson, Hamilton (114) et autres ont employé avec succès l'irradiation au moyen des rayons X jusqu'à la dose d'érythème.

L'influence de cette thérapie röntgenologique a été expérimentalement étudiée par différents savants, parmi lesquels nous nous contentons de mentionner Strassmann (115), qui à irradié in vitro le *Trichophyton tonsurans* et l'*Achorion Schœnleini*. L'irradiation a été effectuée sur des cultures fraîchement réensemencées et l'auteur a constaté l'arrêt du développement après une irradiation de 18 à 48 heures.

Dauphin (116), un des premiers, a examiné l'influence du Radium sur des cultures de moisissures, et Körnicke (117) a pu constater l'arrêt du développement d'une culture de *Sterigmatocystis nigra*, après une irradiation de deux jours.

Des expérimentateurs, tels que Scholtz (118) et Mancini (119), opérant au moyen des rayons X appliqués sur des cultures d'*Achorion Schœnleini* et de *Trichophyton*, sont arrivés aux conclusions suivantes: Les rayons n'ont aucune influence sur la poussée de ces parasites en culture. Par contre, Neidhart (120) a irradié le *Sporotrichum Beurmanni et le Trichophyton gypseum* et a constaté que ces organismes sont plus sensibles aux rayons X à la période germinative qu'à l'état de spore au repos. Le rapport de radiosensibilité dans ce cas est à peu près d'un tiers. Mais les doses nécessaires pour arriver à ce résultat sont à peu près 72 fois plus fortes que la dose d'érythème chez l'homme, tandis que la dose laetale pour les cultures en repos est d'environ 216 fois plus grande que la dose d'érythème.

On peut ainsi se rendre compte facilement que dans les lésions profondes, la thérapeutique par les rayons X devra avoir une action insignifiante directe sur l'agent pathogène. Dans nos travaux personnels nous avons pu apporter une contribution à ce sujet, qui, d'ailleurs, confirme expérimentalement et cliniquement les constatations de Neidhart.

Nous avons d'autant plus facilement pu effectuer ces expériences que dans le laboratoire de notre cher Maître la question de l'action des rayons X sur les champignons inférieurs est en étude et a déjà fait l'objet de quelques travaux importants qui confirment et complètent les recherches simultanées de l'école de Nadson (121).

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE I

Un cas de Blastomycose cutanée à foyers multiples du au Debaryomyces mucosus n. sp.

Avant d'exposer la façon dont les différentes épreuves ont été conduites, nous insisterons principalement sur un cas de Blastomycose antérieur qui nous intéresse par suite de son analogie avec notre cas personnel (132).

En 1906, Hudelo, Duval et Laederich (45) décrivent un cas de Blastomycose à foyers multiples, observé et étudié très minutieusement et que nous tenons à résumer plus particulièrement. La malade présentait plusieurs nodules à la face interne de la jambe gauche, au visage, à l'hypogastre et au niveau du cuir chevelu; toutes ces lésions étaient complètement indolores; aucune d'elles n'a retenti sur le système lymphatique; on ne trouve nulle part la moindre adénopathie. Le diagnostic hésitait entre tuberculose et syphilis de telle sorte que les auteurs sont amenés à faire une biopsie; celle-ci démontre un tissu de nouvelle formation constitué par le derme et l'hypoderme et résultant de la prolifération des cellules et de la réaction de l'organisme: tissu à cellules géantes singularisé par son extrême vacuolisation. La présence de la levure dans le tissu conjonctif a été démontrée et la culture a mis en évidence une levure se multipliant par bourgeonnements; ce sont des corps réfringents de 2 à 30 μ de diamètre, sphériques, ovoïdes ou même allongés en courts boyaux, mais jamais filamenteux. Ces éléments

montrent une membrane d'enveloppe à double contour et à contenu granuleux. Les auteurs n'ont pas réussi à observer la formation d'ascospores. Nous aurons l'occasion de revenir sur les caractères culturaux de cet organisme, ainsi que sur ses propriétés biochimiques indiquées par les auteurs. Il a été classé provisoirement dans le genre *Cryptococcus* créé par Vuillemin (13). Ensuite dans la nouvelle classification de de Beurmann et Gougerot (73) l'espèce en question a été désignée par le terme d'*Atelosaccharomyces Hudeloï*. Entre temps, des cultures conservées à l'Institut de *Parasitologie* de *Paris,* dans les laboratoires du Dr. Sabouraud et dans ceux de l'*Institut de Botanique* du *British Museum à Londres,* ont été examinées par da Fonseca (86) d'un côté et par Ota (87) de l'autre; les deux auteurs ont pu constater que cette levure se reproduisait par sporulation s'effectuant par hétérogamie et donnant naissance à des asques à une spore ronde avec un globule graisseux et une membrane pourvue de petites proéminences; les ascospores mesurent 2 à 3 μ. Ainsi donc cette levure isolée par Hudelo, Duval et Laederich d'un foyer humain semble être un *Debaryomyces* suivant la classification de Guilliermond (4). Entre temps, Ota (84) reprit cette question et se crut obligé de réserver son opinion, car en examinant une culture conservée dans la collection *Pribram* de *Vienne* sous le nom de levure de Laederich, il fut persuadé avoir découvert la levure initiale concernant ce cas, tandis que les autres souches ne correspondaient pas à l'isolement de Hudelo. Cette dernière levure de *Vienne* n'a pas donné d'ascospores et semble être du type de la levure de *Greifswald* du cas de Busse-Buschke. L'auteur se croit d'autant plus en droit de formuler cette opinion que la description initiale donnée par les trois savants à *Paris* ne semble pas correspondre à l'aspect microscopique des cultures conservées à *Paris;* de plus, il se base sur la faible pathogénéité en général des *Debaryomyces* et sur le pouvoir pathogène élevé des levures du type *Greifswald.*

Nous allons avoir l'occasion, en exposant notre cas personnel, de revenir sur ces hypothèses qui nous semblent, d'après nos propres données, bien mal fondées. Ceci d'au-

tant plus que deux ans plus tôt Sasakawa (88), en examinant les mêmes espèces conservées dans la mycothèque de *Pribram*, mentionne la levure de Hudelo et Duval et l'autre échantillon portant l'étiquette: levure de Laederich; il conclut que ni l'une, ni l'autre n'ont de propriétés ascogènes.

Quant aux caractères permettant d'affirmer la nature blastomycosique d'une lésion cutanée, il est nécessaire, selon Caraven (47) que les observations cliniques et les examens de laboratoire confirment les faits suivants: Absence d'adénopathie jusqu'au stade tardif de généralisation pyohémique; en outre, il est indispensable de pratiquer des examens directs et culturaux des prélèvements et d'effectuer la biopsie des bords de l'ulcère. On trouve alors par la méthode de Gram des levures à l'état de repos ou bourgeonnantes, colorées en violet foncé, et des formations gigantocellulaires.

Tout récemment, Bœhm (122) a posé les conditions suivantes relatives à un diagnostic précis, concernant les *Blastomycoses:*

1° Démonstration microscopique de la présence de levures dans les frottis de pus;

2° Démonstration culturale de la présence de ces levures dans les couches superficielles et plus profondes à partir des tissus lésés;

3° Présence d'abcès miliaires dans les coupes histologiques;

4° Structure tuberculoïde des coupes histologiques qui est, d'après tous les auteurs, caractéristique de la blastomycose;

5° Evolution et manifestations cliniques de la maladie et réaction vis-à-vis des agents thérapeutiques.

En ce qui concerne ce dernier point, Langeron (1) fait ressortir qu'il s'agit presque toujours de dermatites simulant la syphilis, la tuberculose, la leishmaniose, auxquelles affections Bœhm ajoute encore la lèpre. Ces lésions débutent par des abcès miliaires, puis s'étendent peu à peu et finissent par former des placards verruqueux extensifs; sur les plans profonds apparaissent des nodules et des abcès sous-cutanés qui finissent généralement par s'ulcérer.

Quant au schéma histologique des prélèvements blastomycosiques il faut insister sur la prolifération active de l'épithélium: les cellules proliférées tendent à dégénérer, mais, d'autre part, elles peuvent aussi revêtir l'aspect d'abcès perlés. Il y a présence d'abcès miliaires non seulement dans l'épithélium proliféré, mais aussi dans la peau même. On constate aussi des infiltrations lymphoïdes et épithélioïdes de cellules géantes ou plasmatiques. On assiste même à la formation de tubercules classiques renfermant des cellules géantes; la présence de *Blastomycètes* peut être très rare et décelable seulement après des recherches laborieuses.

Pour ce qui est de l'action pathogène expérimentale, il convient, d'après les travaux de Chatenewer (123), de ne pas leur attribuer une importance trop grande, car souvent il s'agit d'une virulence spécifique seulement à l'une ou à l'autre espèce d'animaux. A ce point de vue nous mentionnerons les expériences de L. Rabinovitch (124) d'un côté et de Peckham (125) de l'autre; toujours est-il que généralement la souris semble être l'animal le plus sensible. Vu la marche aiguë de la maladie expérimentale conférée, on note rarement la présence de lésions, mais l'hémoculture donne dans la plupart des cas des résultats décisifs.

Ceci mis au point, nous relaterons les observations de notre premier cas.

Observation: Le malade X. R., âgé de 63 ans, originaire de *Thann* (Haut-Rhin), ne possède pas d'antécédents héréditaires intéressants. Ses parents sont morts à un âge avancé. Les antécédents personnels du sujet sont les suivants: Pneumonie et pleurésie purulente à 12 ans. Le malade a été marié trois fois; sa première femme meurt après 11 ans de mariage, de tuberculose pulmonaire. Une fille issue de cette union meurt à 21 ans de tuberculose pulmonaire. De ses deux autres mariages, le malade n'a pas eu de descendance. Les antécédents des deux dernières épouses ne sont pas à retenir.

L'affection actuelle a débuté il y a cinq ou six ans à la partie latérale droite du cou, au-dessous de l'angle de la mâchoire, par une grosseur qui s'est accru progressivement

pendant un an sans douleur. Un médecin a pratiqué une incision; l'année suivante il se produit une récidive à l'angle du maxillaire: une nouvelle incision a été pratiquée; en même temps survient une sorte de panaris à l'index droit: conséquence probable du toucher de la lésion du cou. On ampute la phalangette. Divers abcès se produisent ensuite en différentes régions: plis du coude droit où on pratique des incisions, sternum où l'abcès s'ouvre et guérit spontanément. Le dos de la main droite se recouvre de boutons qui se réunissent par la suite pour former une surface ulcéreuse purulente, croûteuse, un peu douloureuse. Enfin on constate la formation d'autres abcès au bras droit et au sommet du coude. Ces lésions peu douloureuses n'ont pas empêché le malade de vaquer à ses occupations dans un atelier jusqu'à son entrée à l'hôpital, le 5 mai 1930. A ce moment on fait les observations suivantes: au cou, à l'angle de la mâchoire, sur le côté droit, deux formations tumorales sont visibles; elles ressemblent à des ganglions durs, mobiles, indolores; leurs sommets fistulisés et croûteux se réunissent par la cicatrice d'une ancienne incision. De temps en temps ces fistules s'oblitèrent et forment de petits abcès sous-cutanés qui, en s'ouvrant spontanément, éliminent le pus. Le dos de l'index et de la main droite sont recouverts d'une carapace de lésions polymorphes; sur l'index ce sont des verrucosités un peu humides par endroits. Au centre du dos de la main, l'épiderme est rouge, humide, avec de petits abcès en puits, séparés par des ponts d'épiderme et laissant sourdre à la pression une sérosité purulente. Celle-ci, en se desséchant, prend l'aspect de croûtes grises, épaisses et adhérentes. En bordure, cette lésion ulcéro-croûteuse devient végétante, humide ou verruqueuse sèche. Sur l'avant-bras se trouvent des éléments exulcérés plats, entourés d'une région cicatricielle pigmentée. Plusieurs cicatrices livides et pigmentées sont placées au pli du coude. Au sommet du coude on remarque un abcès gommeux fermé, qui a été ponctionné par nous en vue de pratiquer des examens histologiques et culturaux (Fig. 2).

Sur le bras sont logés, le long de la gouttière humérale, suivant un trajet lymphangithique, plusieurs éléments croû-

teux. rupioïdes, entourés d'un halo pigmenté. La gêne causée par ces lésions est faible et n'a pas empêché le malade de continuer son métier d'ouvrier en filature. A la vitro-pression des différents éléments, on ne constate nulle part de lupome.

Examen de laboratoire: La diathèse syphilitique s'élimine d'elle-même du fait que les réactions de Wassermann, Hecht, Kahn et Vernes furent négatives.

La lèpre est à écarter, car le malade n'a jamais été en contact avec des exotiques et la recherche du *Bacille* de Yersin a été négative.

En ce qui concerne la tuberculose, la question devenait plus litigieuse, étant donné les antécédents de la première femme du malade et aussi du fait d'une réaction de Pirquet positive, mais à ce propos remarquons que cette réaction n'a pas une valeur absolue; d'autre part, la marche et l'évolution de la maladie (allure bien rapide pour une tuberculose cutanée d'une pareille extension) et les guérisons spontanées des foyers sans sequelles cicatricielles sont en désaccord avec l'image clinique d'une tuberculose. En aucun cas, dans le matériel pathologique (pus de gomme, végétations) nous n'avons pu mettre en évidence par la méthode de Ziehl-Nielsen des éléments acido-résistants. L'inoculation au cobaye, par la voie sous-cutanée, n'a jamais abouti à la généralisation d'une hypertrophie lymphatique, et jamais il ne s'est produite une issue fatale.

L'examen histologique (126) nous a donné les caractères suivants: La biopsie de l'élément verruqueux du dos de la main montre une structure franchement tuberculoïde: hyperacanthose modérée avec ulcération, infiltration diffuse dermique lympho-plasmocytaire avec nombreuses cellules géantes et cellules épithélioïdes. Le tissu conjonctif est distendu par l'oedème. Dans les couches profondes du derme, nombreuses fibres élastiques ramassées et condensées en paquet.

La biopsie de la gomme fermée du coude montre des vaisseaux lymphatiques et sanguins nombreux et béants. La coloration à l'*hémalun-erythrosine-safran* met en évi-

dence les éléments suivants: Infiltration inflammatoire chronique tantôt diffuse, surtout dans les parties superficielles du derme, tantôt nodulaires et pouvant intéresser l'hypoderme. Proliférations des éléments réticulo-endothéliaux avec des macrophages, comme nous le montre le cliché, sous forme de cellules géantes. Le tout représente l'image histologique d'un granulome à corps étrangers. Des cellules géantes sont toujours très nombreuses quelle que soit leur forme. Il semble que la lésion est constituée par une sorte de fonte avec des polynucléaires. La prolifération élastique est très importante; l'hyperplasie épidermique est nette sans atteindre toute-fois un haut degré (Fig. 4 et Fig. 5).

L'examen microscopique des frottis préparés au moyen du pus de la gomme fermée et colorés par la méthode de Gram-Weiggert d'un côté et par celle de Schumacher (104) de l'autre nous a montré la présence simultanée d'une levure et d'un streptocoque. Des coupes fixées en paraffine et colorées par les mêmes méthodes ont mis en évidence, après des recherches laborieuses, dans la profondeur des lésions et surtout dans l'hypoderme, de rares éléments levuriens isolés, ovalaires ou le plus souvent polymorphes, entourés d'une gaine à doubles contours très marqués. Mais le plus souvent nous avons pu noter des formes réunies deux par deux à développement moins accentué de la coque et des formes bourgeonnantes réunies en courtes chaînettes et souvent nues. On note au niveau de ces inclusions une phagocytose remarquable, aboutissant à une prolifération vacuolaire ou à des éléments nécrottisés (Fig 6 et Fig. 7).

Etude du parasite: Des ensemencements ont été pratiqués à partir du pus de la gomme fermée sur divers milieux solides: milieu de Sabouraud, bouillon gélatiné, bouillon gélosé, pomme de terre, jus de pomme de terre gélosé, milieu au sang. Nous avons obtenu de rares cultures extrêmement faibles. L'examen microscopique de ces cultures nous a montré la présence de la levure associée avec le streptocoque. Sur une série de tubes où nous avions intentionnellement laissé une petite quantité de liquide en profondeur s'est formé un dépôt glaireux qui renferme: 1° de

rares éléments levures; 2° des cellules sphériques pourvues d'un protoplasme très dense, fortement coloré par le bleu lactique, mesurant environ de 3 à 4 μ de diamètre; 3° des cellules nombreuses plus grandes, sphériques, munies de nombreuses protubérances qui sont des asques mesurant 4 à 5 μ de diamètre; elles renferment jusqu'à quatre ascospores; les ascospores sont mises en liberté par la rupture de la membrane de l'asque; 4° des streptocoques; 5° enfin un dépôt visqueux blanc-jaunâtre qui devient plus tard blanc sale et qui forme une sorte de zooglée où sont enfermées les cellules rondes (Fig. 10 et Fig. 12).

Par réensemencement et repiquages successifs, nous avons réussi à séparer le streptocoque de la levure et à cultiver celle-ci à l'état de pureté. Nous avons, par la suite, pu assister à un phénomène intéressant: la levure isolée à l'état de pureté ne se développait que très difficilement sur les milieux artificiels; l'aspect des cultures était le suivant: au bout de quatre à cinq jours après l'ensemencement de très petites colonies d'un blanc sale apparaissent sur les milieux; sur jus de pomme de terre ces éléments sont d'abord humides et brillants, prenant ensuite une teinte foncée ocreuse; sur gélose sucrée, glucosée ou saccharosée, la culture présente une surface légèrement mamelonnée, à reflets brillants, à consistance visqueuse. Les eaux de condensation localisées au fond des tubes renferment toujours un dépôt glaireux, brunâtre; à l'examen microscopique nous notons la présence de cellules constamment ovalaires ou sphériques de 2 à 5 μ de diamètre; examinées après 24 ou 48 heures de culture à la température de +27° ou de +37°, ces cellules sont presque toujours isolées ou réunies deux par deux; rarement on observe de très courtes chaînettes qui, toujours, sont dépourvues de ramifications. Ces éléments sont constamment entourés d'une substance mucilagineuse à caractère de zooglée et formant toutes sortes de réseaux, éléments que nous avons essayé de reproduire dans le cliché et rappelant les phénomènes déjà observés par Hansen (127). La membrane est toujours à double contour; elle augmente avec l'âge de la culture comme, d'ailleurs, le diamètre de la cellule levurienne qui peut alors atteindre jusqu'à 12 μ.

L'augmentation de volume de la cellule est en rapport avec la température de culture; en outre, nous notons au bout de15 à 20 jours la présence de cellules de forme anormale et bizarre à aspect amiboïde, entrevues par Lindner (128) pour le *Saccharomyces Baillii* et interprétées par Guillier-mond. Dans toutes les cultures nous avons au commencement de l'expérimentation, déjà vers le douzième jour, observé l'apparition de formes ascospores qui deviennent tellement nombreuses que les formes bourgeonnantes disparaissent complètement. L'organisme n'engendre pas dans ces conditions de mycélium; les formes levures sont le plus souvent isolées, bourgeonnantes, arrondies ou légèrement apiculées de 2 μ, 5 à 5 μ, 5 sur 3 μ, 5 à 4 μ.

Elles grandissent encore dès le début de la formation des asques; les éléments levuriformes proprement dits diminuent. Au bout d'un certain temps ils n'existent plus dans les cultures et celles-ci ne renferment que des asques (Fig. 8 et Fig. 9).

Afin d'établir avec certitude les données que nous avons constatées dans les préparations à l'état frais, nous avons eu recours à des méthodes spéciales: les préparations traitées par une coloration vitale au moyen du *Sudan III* ont montré une membrane et un protoplasme guère coloré; la membrane était à double contour et l'enveloppe extérieure, surtout dans les vieilles cultures, pouvait éclater; la levure se dévaginant porte alors encore des vestiges de cette membrane attachée à certains points de la périphérie. Le protoplasme renferme en son centre une, très rarement deux goutte-lettes de graisse colorées en rouge. D'autre part, nous avons eu recours aux méthodes spécifiques pour la coloration des spores, méthodes employées par Sasakawa d'une part et par Schumacher de l'autre. La technique employée par Sasakawa consiste dans l'emploi de la méthode de Heidenhain à l'*hématoxyline ferrique* (technique indiquée par Guillier-mond) pour l'examen cytocologique des noyaux. D'autre part, pour la mise en évidence des spores, l'auteur emploie la méthode de Mœller: la préparation fixée est immergée pendant 10 secondes à 5 minutes dans de l'acide sulfurique à 1%. On lave à l'eau; on colore avec de la fuchsine phéniquée

en chauffant une minute; on différencie par l'acide sulfurique à 5% pendant cinq secondes; on lave; on contrecolore par du bleu de méthylène aqueux pendant trois minutes. On lave et on sèche et on peut examiner.

Pour éviter des confusions, nous avons traité les préparations fixées pendant deux minutes encore par du chloroforme afin d'enlever les gouttes de graisse.

La méthode de Schumacher, recommandée par Buschke et Harry consiste à fixer les préparations par la chaleur; on colore ensuite pendant une minute avec une solution phéniquée à 1% de bleu de méthylène; on lave à l'eau distillée et on colore pendant une minute et demie en agitant constamment avec une solution à 1% de phosphine (di-amido-phényl-acridine); les éléments acido-résistants que Schumacher, Buschke et Harry considèrent comme de la volutine se colorent par cette méthode en vert, la nucléine en jaune et les spores en bleu. Nous avons ainsi par l'emploi simultané de la méthode de Mœller et de celle de Schumacher, qui nous ont donné des résultats concordants et dont on ne peut que recommander l'emploi, la certitude que dans nos cultures nous avions effectivement affaire à une reproduction sexuée donnant naissance à des asques renfermant 1, 2 ou 4 spores (ascospores). Cette constatation a été encore renforcée par la présence dans nos milieux de culture de formes amiboïdes qui semblent, d'après Guilliermond, résulter d'essais infructueux de copulation. D'autre part, il nous a été donné de suivre et d'observer microscopiquement le phénomène sexué. La copulation est hétérogamique dans certains cas; souvent elle s'opère entre une cellule adulte et un petit bourgeon formé par cette dernière immédiatement avant et resté encore attaché à elle; enfin la parthénogénèse est très fréquente: nombre d'asques naissent sans copulation soit aux dépens de cellules ordinaires, soit aux dépens d'éléments pourvus de diverticules au moyen desquels elles ont essayé, sans y parvenir, de se réunir deux à deux. Les asques renferment 1, 2 ou 4 spores; le nombre 4 prédomine dans les cultures impures et lors des premiers passages en culture pure. Plus tard, le nombre

de 1 est la règle. Les asques sont à double membrane. Les ascospores sont globuliformes, à surface non lisse (munie de petites élevures), présentant souvent en leur centre une ou plusieurs guttules de graisse. Les asques ont de 4 à 12 μ de diamètre, les ascospores mesurent 3/3 μ, et remarquons que ces dernières dimensions sont constantes.

En continuant nos repiquages successifs, nous avons tout d'abord constaté que l'organisme à l'état de pureté s'habitue de plus en plus aux milieux artificiels; les colonies poussant plus rapidement, formaient à la température de +37°, en se réunissant vers le quatrième jour, un tapis homogène. Cette augmentation du pouvoir végétatif devient de plus en plus manifeste, de sorte qu'au bout de six mois la levure cultivée à l'état de pureté présentait sur milieu de jus de pomme de terre ou sur milieu de Sabouraud glucosé l'aspect suivant: tapis homogène à aspect visqueux, blanc crème dans les premiers quatre ou cinq jours; se fonçant ensuite pour devenir jaune chamois dans les cultures âgées de plus de 15 jours. Sur milieu de Raulin liquide ou moût de bière, le développement se fait aussi vite à +27° qu'à +37°. A la température ordinaire la poussée accuse un petit retard; la levure forme un dépôt jaune-brunâtre abondant; il ne se produit jamais de voile, mais on constate la production d'un anneau adhérent aux parois du tube, au niveau supérieur du liquide.

Cultivée en colonies géantes sur jus de pomme de terre gélosé ou moût de bière gélosé, on obtient une colonie de grande envergure (5 cm environ de diamètre) qui présente au centre des mamelons surélevés d'où partent quelques stries radiaires; les bords sont nettement limités par des crénelures accidentées.

L'examen microscopique nous a réservé une certaine surprise: en effet toute trace de sexualité dans la reproduction de la levure faisait défaut; nous avions affaire à des formes levures typiques à cellules ovoïdes, rondes, souvent oblongues, dont certaines se reproduisent par bourgeonnement et se groupent en chaînettes, présentant parfois des ramifications latérales. La formation de filaments vrais fait

défaut constamment, mais les formes rondes, qui prédominaient toujours dans les premières cultures pratiquées au moyen des prélèvements pathologiques, sont remplacées ici par des éléments allongés élipsoïdes, placés bout à bout, formant ainsi de petites chaînettes. Les cellules d'une chaînette sont cependant d'une taille inégale (Fig. 11); elles sont pourvues de membranes épaisses, renfermant des globules de graisse et se multipliant exclusivement par bourgeonnement. Nous constatons donc un changement complet dans la nature morphologique de notre espèce. Ce changement nous ayant particulièrement frappé, nous nous sommes demandé si nous n'avions pas affaire à quelque impureté; afin d'éclaircir cette question, nous avons ensemencé notre levure végétative sur gélose de Gorodkowa et sur blocs de plâtre; au bout de dix jours, à l'examen microscopique minutieux, nous avons pu trouver de rares éléments à asques. Un deuxième passage sur milieu de Gorodkowa a accentué fortement le phénomène sexué, et nous a montré à l'examen direct les éléments sexués identiques à ceux que nous avions pu observer lors de nos premières cultures d'isolement.

Nous rappelant, d'autre part, les expériences faites par A. Sartory (129) sur la sporulation chez les levures par symbiose bactérienne, nous avons entrepris l'expérience suivante: On a pratiqué des ensemencements sur milieu pulpe de pomme de terre malaxée, au moyen de notre levure et du streptocoque isolés simultanément des lésions pathogènes humaines. Ici encore l'examen microscopique nous a révélé la présence d'asques nombreux englobés dans une gaine mucilagineuse zoogléiforme, rappelant étroitement l'aspect de nos cultures initiales.

Tels sont les faits que nous avons observé; sans vouloir en tirer une conclusion d'ordre général, nous devons admettre: 1° Les deux aspects de levure appartiennent à la même espèce. Remarquons ici que pour passer de la forme sphérique isolée à la forme en chaînettes de cellules éliptiques, l'évolution a demandé six mois au minimum.

2° L'apparition du phénomène sexué dans la reproduction de la levure et son abondance quantitative sont en rapport avec l'association symbiotique levure-streptocoque.

3° De l'ensemble de nos constatations nous pouvons conclure que notre organisme doit être rattaché au genre *Debaryomyces Klöcker* 1909, correspondant aux caractères indiqués par Guilliermond (75): «Levures bourgeonnantes; phénomènes sexués positifs. Asques dérivés de copulation; ascospores globuleuses pourvues d'une seule membrane verruqueuse.» Ayant ainsi déterminé les caractères morphologiques de cette espèce, nous avons passé à l'étude biologique de l'organisme.

Le pouvoir fermentatif de notre levure a été mesuré en la cultivant en milieu de Raulin liquide, dépourvu d'hydrates de carbone, auquel nous avons ajouté le sucre à étudier.

Nous avons employé le glucose, lévulose, galactose, mannose, saccharose, maltose et lactose. Des ensemencements sur ces divers milieux ont été faits au moyen de souches asexuées et sexuées. Les cultures ont été placées à +37° et le pouvoir dégradateur déterminé par deux méthodes: l'une physique employée pour se rendre compte du stade ultime d'assimilation et de dégradation des hydrates de carbone expérimentés, c'est-à-dire pour caractériser et mesurer la production de gaz résultant de la décomposition de ces sucres, l'autre chimique qui constitue le procédé de choix pour évaluer quantitativement et qualitativement le pouvoir diastasique et assimilateur de la levure.

Quant à la méthode physique nous avons eu recours à l'appareil de Barcroft-Haldane (Fig 13), modifié par Zuntz et Plesch (130). Nous ne pensons pas nécessaire de décrire ici la disposition de cet appareil que l'on trouve dans les traités classiques de Physiologie et dont nous reproduisons la figure. Dans la petite fiole piriforme, dans laquelle on place ordinairement le sang en étude, nous avons introduit 5 cc de notre milieu de Raulin additionné de 5 ou 10% du sucre en expérimentation. Le tout a été stérilisé par

tyndallisation et pour chaque expérience nous avons fait usage de témoins afin d'éviter des hydrolyses accidentelles. Ensuite nous avons aseptiquement pesé 0,02 gr de culture sur du papier cellophane taré, stérilisé, et le fragment de cellophane portant la culture a été introduit dans la fiole piriforme; ainsi a été effectué l'ensemencement du milieu. Un appareil identique, jaugé de la même façon, renfermant uniquement le milieu de culture, a servi de contrôle pour les diverses variations des facteurs physiques expérimentaux. Les deux appareils plongeaient dans un bain-marie à +18° et les niveaux des colonnes d'eau manométriques ont été amenés au 0. Le ballon piriforme a toujours été entouré d'un papier noir, afin d'éviter l'action de la lumière. La dénivellation dans les tubes manométriques était observée d'heure en heure et l'observation dans chaque cas a duré 24 heures. Nous avons ainsi pu constater qu'a début de l'expérimentation le liquide monte dans la branche fermée du manomètre: la levure respire à ce moment et tire parti de la faible quantité d'oxygène libre ou faiblement combiné, se trouvant dans l'appareil et dans le liquide de culture; ce phénomène se passe de la même façon quel que soit l'hydrate de carbone utilisé. Après un temps de deux heures à deux heures et demie, la colonne manométrique descend à son niveau le plus bas dans le tube ouvert: la dénivellation observée est à son maximum. C'est à partir de ce moment qu'on observe des différences dans le pouvoir fermentatif de l'organisme vis-à-vis des différents sucres. Dans les milieux à base de glucose l'équilibration des colonnes d'eau dans les branches manométriques s'effectue le plus rapidement et six heures après le début de l'expérience les menisques dans les deux branches se trouvent de nouveau dans le même plan, donc au 0. A partir de ce moment nous avons noté le pouvoir fermentatif de notre organisme vis-à-vis du glucose en mesurant la distance du sommet de la colonne d'eau au zéro dans le tube ouvert, en portant au préalable au moyen de l'ampoule en caoutchouc de l'appareil l'autre colonne au zéro.

Pour chaque lecture opérée dans des conditions identiques, toutes corrections effectuées, le nombre trouvé est

proportionnel au dégagement de gaz carbonique résultant de la dégradation du glucose par la levure. Les valeurs de CO^2 ont été obtenues au moyen de la formule suivante:

$$X = \frac{V \times h \times p}{760 \times 760 \times 13{,}56\ (1+0{,}00367\ \times t)}$$

V représente le volume de l'appareil, c'est-à-dire de la fiole piriforme, plus celui de la branche fermée du manomètre allant jusqu'au niveau zéro du tube en U. De ce volume il faut retrancher le nombre de centimètres cubes de milieu de culture introduits dans le petit ballon (5 cc dans le cas de nos expériences).

h représente la hauteur de la colonne d'eau au moment de la lecture dans la branche ouverte du manomètre.

p est égal à la pression atmosphérique au moment de l'expérimentation, et

t représente la température lue à la même période.

Dans le tableau suivant nous exprimons les quantités de gaz carbonique obtenues au cours de plusieurs expériences en indiquant la moyenne:

7 heures après le début de l'expérience la quantité de CO^2 est de 0,0034.

9 heures après le début de l'expérience la quantité de CO^2 dégagée est de 0,0036.

12 heures après le début de l'expérience la quantité de CO^2 dégagée et de 0,0079.

18 heures après le début de l'expérience la quantité de CO^2 dégagée est de 0,0124.

24 heures après le début de l'expérience la quantité de CO^2 dégagée est de 0,0196.

En ce qui concerne le saccharose, la période où se manifeste la rééquilibration dans les deux branches manométriques, est décalée de 4 à 5 heures en comparaison avec le glucose, c'est-à-dire qu'elle se produit 10 à 11 heures

après le début de l'expérience. A partir de ce moment l'ascension dans la branche ouverte s'effectue pour les mêmes temps en rapport direct avec les quantités de CO^2 trouvées pour le glucose.

Quant aux autres sucres examinés, nous n'avons pu constater que le premier phénomène consécutif à la respiration, mais l'équilibration automatique des colonnes d'eau n'a jamais été observée. Ceci prouve que la levure en expérience assimile le glucose avec production de gaz carbonique, qu'elle assimile le sacchacrose après l'avoir interverti et cette assimilation amène à la formation de gaz carbonique.

En ce qui concerne les autres sucres, aucun pouvoir fermentatif n'a pu être mis en évidence.

Afin de contrôler l'assimilation des sucres par notre organisme nous avons eu recours à la méthode de Bertrand que nous ne croyons pas utile de décrire ici, étant donné qu'elle est classique.

A cet effet nous avons préparé des tubes de culture renfermant la proportion de matières minérales correspondant à celle contenue dans 10 cc de liquide de Raulin dissous seulement dans 5 cc d'eau. D'autre part, nous nous sommes servi des tubes contenant 0 gr 5 de sucre dissous dans 5 cc d'eau. Ces deux séries de tubes ont été stérilisées à l'autoclave à +115° et après refroidissement on a mélangé aseptiquement la solution sucrée et la solution de sels. Une série de ces milieux a été ensemencée avec des quantités de culture égales, et une autre série, restée stérile, a été soumise aux mêmes conditions (témoins). Les deux catégories de tubes ont été placées à l'étuve à +37° et des dosages par la méthode de Bertrand ont été effectués tous les jours durant une semaine. En ce qui concerne le glucose, nous avons ainsi pu établir que la levure assimilait dans les deux premiers jours plus de 50% du sucre mis à sa disposition. Le troisième jour les trois quarts du glucose ont disparu, et le reste du sucre est assimilé du quatrième au sixième jour, de sorte que la totalité de l'hydrate de carbone a disparu du milieu le septième jour.

Quant à l'assimilation du saccharose par le *Debaryomyces* en étude, nous avons constaté par la méthode de Bertrand, en examinant d'un côté des milieux ensemencés avant et après hydrolyse artificielle, de l'autre côté des milieux témoins placés dans les mêmes conditions, que pendant les quatre premiers jours l'interversion du saccharose se réalisait complètement. Le quatrième jour il ne restait que 13,5% de sucre interverti dans le milieu. De cette quantité de sucre le champignon assimilait le cinquième jour encore 63%, le sixième jour 84%, le septième jour 76%, et le huitième jour 63% du sucre restant, de sorte que le huitième jour la quantité de sucre interverti était en moyenne de 0 gr. 0089 dans le milieu. Par conséquent en huit jours la presque totalité du biose mis à la disposition du champignon a été assimilée avec interversion préalable, se manifestant dans les premiers quatre jours et avec formation de gaz carbonique comme terme ultime de la dégradation.

Les milieux à base de galactose et de mannose ont été préparés et dosés de la même façon et nous avons pu constater que le champignon assimilait le galactose très fortement et cet hexose avait disparu du milieu au bout de huit jours de culture; le mannose était assimilé aussi par la levure, mais la disparition totale du sucre dans le milieu n'était pas atteinte après la première semaine de culture et à ce moment il restait encore 34% d'hydrate de carbone non touché. Il faut insister ici sur la différence existant dans l'assimilation et la dégradation entre le glucose d'un côté et les deux autres hexoses de l'autre, le premier aboutissant à une fermentation avec dégagement de gaz carbonique, les deux autres se dégradant pour aboutir à la production d'acides non volatils.

Le lévulose, le maltose et le lactose, examinés dans les mêmes conditions, ne nous ont montré au bout de huit jours de culture aucune disparition de la quantité de sucre introduite, et nous nous croyons en droit de conclure qu'ils n'apportent à l'organisme en étude aucun profit.

Action sur les matières azotées: Recherches sur les propriétés protéolytiques

Afin de rechercher les propriétés protéolytiques de notre organisme, nous avons ensemencé le champignon:

1° Sur des tubes renfermant du *sérum coagulé;* la culture était placée à +27°: le *Debaryomyces* évolue très lentement, donnant au bout de trois semaines des cultures visqueuses d'un blanc crémeux; l'aspect microscopique montre des éléments ovalaires, nettement levuriformes, à l'état bourgeonnant, la dimension des éléments est légèrement augmentée; le tout est enfermé dans une gaine mucilagineuse. Le sérum n'est pas coagulé même après un mois.

2° *Action sur le blanc d'œuf:* Dans des tubes de bouillon nous avons introduit des petites cubes de blanc d'œuf coagulé par la chaleur et stérilisé à l'autoclave. Le milieu a été ensemencé et placé à des températures de +22° et +37°. L'organisme forme un voile à la surface du milieu, mais nous n'avons jamais pu constater une dissolution ou une attaque du blanc d'œuf par le *Debaryomyces.*

3° *Action sur la gélatine:* Les ensemencements sur milieu de Raulin gélatiné en piqûre et en surface nous ont permis de constater que la gélatine n'était jamais liquéfiée même après une longue période de culture.

Avant de terminer ce chapitre, nous insisterons sur le fait suivant: Ayant effectué des cultures sur des milieux minéraux renfermant comme source d'azote des sels ammoniacaux minéraux, nous avons été frappés par la luxuriance du développement de notre champignon sur de tels substrats en comparaison avec les milieux contenant de

l'azote organique, et nous sommes en droit d'affirmer que de tels milieux constituent des aliments de choix pour notre *Debaryomyces*.

Nous avons, d'autre part, contrôlé l'action de notre levure sur le lait en la cultivant sur ce milieu additionné de tournesol, à des températures de +18° et de +27°.

Dès le deuxième jour nous avons constaté que la teinte vire au rouge; il se produit par conséquent une fermentation acide, malgré que nous ayons pu voir dans les expériences précédentes que le champignon n'assimilait pas le lactose; la caséine est précipitée au bout de trois semaines environ et, par la suite le coagulum formé, commence à se liquéfier lentement et le milieu devient limpide. Il y a donc dissolution et digestion de la caséine par la levure avec formation de sels ammoniacaux et de tyrosine dans le milieu.

La température optima est située entre +27° et +35°; la levure se développe très bien à +37°, mais l'évolution est arrêtée à +42°. On note un retard net dans le développement à +10°, mais la levure pousse encore à une température de +5°.

Action pathogène expérimentale: L'action pathogène expérimentale a été examinée sur des souris blanches, des cobayes et des lapins. Nous avons fait une émulsion au moyen d'une öse de culture dans 5 cc de sérum physiologique.

Une souris blanche a été inoculée avec 3 cc par voie intrapéritonéale; l'animal a succombé 23 heures après l'inoculation; l'autopsie n'a montré aucune lésion des organes; l'hémoculture pratiquée par ponction du cœur au moment de l'autopsie a été positive et nous a permis de voir des levures rondes à membrane à double contour.

Deux souris injectées avec la même dose et suivant la même technique ont survécu à l'épreuve, respectivement durant quatre et six jours; l'autopsie a montré un tube digestif normal, un foie normal, des poumons normaux;

par contre, des taches punctiformes de couleur gris-jaunâtre se trouvaient sur la rate et sur la corticale des reins. Ces nodules prélevés ont microscopiquement montré la présence de levures; l'hémoculture était négative.

Deux autres souris injectées au moyen de 3 cc par voie sous-cutanée donnèrent des signes de maladie pendant les premières quarante-huit heures; à l'endroit d'inoculation il se forme vers le troisième jour un abcès qui se développe suivant la voie lymphatique; les animaux ont survécu respectivement durant huit et onze jours; à l'autopsie hypertrophie du système lymphatique, surtout dans la région du train antérieur. Les poumons étaient parsemés de nodules punctiformes renfermant une grande quantité de levures. Entre la plèvre et le diaphragme nous avons noté la présence d'une grande quantité de sérosité purulente. Les autres organes internes n'ont pas été touchés; l'hémoculture était négative; la lymphe a donné des cultures positives.

Deux cobayes inoculés par la voie intrapéritonéale au moyen de 5 cc d'émulsion sont restés bien portants. Trois semaines plus tard nous pratiquons chez ces deux animaux des scarifications sur la peau du dos au moyen de toile émeri chargée de levures. Les cicatrices ont été mises à l'abri de l'air durant les deux premiers jours. Huit jours plus tard il se forme des placards oedémateux sur la région traumatisée. Des croûtes apparaissent, qui tombent au fur et à mesure de la formation de petits abcès qui laissent sourdre un liquide séro-sanguinolent (Fig. 3). Vers le trentième jour de la maladie, les cobayes commencent à diminuer de poids; leurs poils se hérissent et les animaux semblent nettement malades. Ils succombent dans la semaine qui suit. L'autopsie ne révèle aucune lésion interne; l'hémoculture et les cultures à partir de la lymphe sont négatives, malgré l'abondance des levures dans les lésions cutanées.

Un lapin inoculé par voie sous-cutanée au moyen de 5 cc d'émulsion montre une infiltration oedémateuse qui se transforme en une sorte de tumeur dure se déplaçant à la

pression; cette tumeur se résorbe dans les cinq semaines qui suivent. A partir de ce moment le lapin ne manifeste plus de signes de maladie.

Une inoculation pratiquée chez un autre lapin dans une veine de l'oreille montre la formation d'un oedème dans les premiers jours; celui-ci se résorbe. Une ponction au cœur pratiquée le sixième jour fournit une hémoculture positive, mais le lapin a survécu et une nouvelle ponction pratiquée 30 jours après donne une hémoculture négative.

En résumé, la levure récemment isolée est pathogène pour les souris et pour le cobaye; le lapin semble réfractaire. La souris est susceptible de succomber par une septicémie blastomycétienne ou de contracter une affection localisée principalement à la rate et aux reins et amenant la mort.

Par ces expériences nous avons démontré:

Que nous avons affaire sans aucun doute à un *Debaryomyces* pathogène pour l'homme et pour les animaux. Le pouvoir pathogène de cette levure est aussi développé que celui des *Endomycétacées* et des *Hyphomycètes thallosporées,* agents pathogènes par excellence des *Blastomycoses.* Il nous semble, par conséquent, que l'hypothèse de Ota et de Sasakawa, prétendant que les formes ascosporées sont moins pathogènes, ne se trouve pas fondée. D'autre part, l'évolution lente de la forme initiale observée dans les cultures issues de prélèvements pathologiques vers une forme végétative morphologiquement différente, semble prouver que l'opinion d'Ota sur la souche de Hudelo, Duval et Laederich, conservée à *Paris* et à *Londres,* est très osée et il est fort possible que le cas de Hudelo, rappelant cliniquement étroitement le nôtre, était dû à une espèce de *Debaryomyces* très rapprochée de la nôtre. Dans un tableau ci-joint nous essayons de donner les principaux caractères de l'espèce de Hudelo, décrite par Hudelo même, et examinée plus tard par da Fonseca et Ota et de notre propre espèce. Nous verrons que les caractères se rapprochent beaucoup et nous nous croyons en droit de désigner l'espèce isolée par nous sous le nom de *Debaryomyces mucosus n.sp.*

Il nous semble intéressant, d'autre part, de rapporter ici que Gougerot a de même pu observer la mutabilité d'une levure isolée de produits pathologiques, qui, ensuite, par des ensemencements successifs, a évolué dans les cultures vers des formes mycéliennes (Zymonema). Nous ne pouvons, d'après nos propres observations, nous ranger à l'avis de Sasakawa qui critique les constatations de Gougerot. Nous croyons que Sasakawa, en examinant principalement des espèces provenant de différentes mycothèques, a eu ainsi affaire à des espèces fixées définitivement à force d'avoir été cultivées pendant plusieurs années dans les mêmes conditions qui ne peuvent être comparées aux conditions auxquelles elles sont soumises dans la vie parasitaire et lors des premiers repiquages à partir du matériel pathologique.

D'autre part, nous croyons utile d'attirer l'attention sur la question de l'emploi du pouvoir biochimique comme caractères différentiels : nous avons apporté un soin tout particulier lors de nos recherches sur ce point, étant donné que Sasakawa attache une grande importance à ces propriétés, tandis que Ota ne leur reconnaît aucun caractère de critérium en ce qui concerne l'identification des différentes espèces de *Debaryomyces*.

Nos travaux nous donnent la preuve que le pouvoir fermentatif et assimilateur vis-à-vis des hydrates de carbone, contrôlé au moyen de méthodes rigoureuses, peut être considéré comme critérium dans la classification.

de comparaison entre le DEBARYOMYCES HUDELOI, l'organisme étudié par Ota et l'espèce isolée et décrite par nous

Atelosaccharomyces de Hudelo :	Organisme étudié par Ota	Organisme en étude : Debaryomyces mucosus
Aspect microscopique		
Cellules sphériques de 2 à 20 μ de diamètre, quelquefois ovoïdes ou allongées en court boyau. Jamais filamenteux. Membrane d'enveloppe à double contour. Formes bourgeonnantes. La formation d'ascospores n'a pas été constatée.	Cellules ovoïdes, rondes, oblongues isolées ou en chaînettes. Les éléments ont des dimensions pouvant atteindre jusqu'à 8 μ de diamètre. Membrane épaisse ; les chaînettes peuvent avoir des ramifications latérales. La sporulation est positive sur milieu de *Gorodkowa ;* la copulation s'opère au moyen de 2 cellules inégales et produit des asques à une spore à membrane verruqueuse.	Formes levures isolées, arrondies ou légèrement apiculées de 2 à 5 μ et jusqu'à 12 μ de diamètre, jamais filamenteuses. Membrane d'enveloppe à double contour ; Formes bourgeonnantes. La formation d'ascospores est réalisée en présence d'une bactérie dans le liquide de condensation des milieux solides ou sur milieu de *Gorodkowa* et blocs de plâtre.
Caractères culturaux		
Gélose sucrée : Stries blanc opaque à surface lisse, humide, à reflet porcelainé, à bords réguliers. Devient jaune brunâtre en vieillissant. *Bouillon :* Culot dense, pulvérulent, blanchâtre ; pas de voile mais colerette blanche opaque.	*Moût gélosé* : les colonies géantes sont radiées légèrement et à bords nets avec quelques échancrures. *Milieu liquide :* formation d'un dépôt blanc brunâtre ; ni voile, ni anneau.	*Gélose sucrée :* Surface légèrement mamelonnée à reflets brillants, à consistance visqueuse. Les bords sont nettement limités par des crénelures accidentées. *Bouillon :* Dépôt jaune brunâtre, abondant, pas de voile ; production d'un anneau adhérent aux parois du tube.
Caractères bio ogiques		
Gélatine : pas de liquéfaction. *Sérum sanguin :* Développement nul. *Fermentation :* Glucose : + Saccharose : + Maltose : + Lactose : O *Inoculations :* Souris blanches : très sensibles. Cobaye : résultat variable par voie intrapéritonéale ; inoculation sous-cutanée produit un véritable chancre rappelant les lésions humaines. Lapins : très peu sensibles.	*Gélatine :* pas de liquéfaction. *Fermentation :* Glucose : + Saccharose : + Maltose : O Galactose : O Lévulose : O Lactose : O Mannose : O *Inoculations :* Cobaye : formation d'abcès locaux guérison spontanée, l'autopsie n'a pas été pratiquée.	*Gélatine :* pas de liquéfaction. *Sérum sanguin :* Développement très faible ; pas de liquéfaction. *Fermentation :* Glucose : + Saccharose : + Maltose : O Lactose : O Galactose : O Levulose : O Mannose : O *Inoculations :* Souris blanches : très sensibles ; Cobayes : résultats variables par voie intrapéritonéale ; par voie sous-cutanée, production d'une épidermomycose rappelant la lésion humaine. Lapins : Très peu sensibles.

Nous voyons par ce tableau comparatif que l'espèce isolée par nous se rapproche singulièrement du *Debaryomyces Hudeloi* conservé à *Paris;* il en diffère cependant par sa propriété de donner des asques dans les liquides de condensation des cultures sur les milieux solides.

Traitement: Le traitement institué chez le malade a été le suivant: A l'intérieur administration de 1 gr à 5 gr d'iodure de potassium par jour, progressivement. Localement on a procédé à l'application de vaseline salicylée pour décaper les éléments croûteux, à des badigeonnages à la teinture d'iode salicylée et chrysarobinée. Au bout de trois semaines le résultat de cette médication étant faible, nous traitons les différents éléments par les courants de haute fréquence: diathermocoagulation sur les éléments verruqueux et végétants, électrocoagulation à étincelle variable sur les lésions non exubérantes; fulguration avec étincelle demi-chaude sur les lésions toutes superficielles. En même temps nous avons recours à l'administration d'iode par la voie interne. Trois semaines après, le malade quitte l'hôpital très amélioré, mais encore porteur de quelques lésions. Celles-ci sont soumises après coup à un traitement spécifique intensif qui n'obtient aucun effet. Deux mois après la première procède-t-on à une deuxième séance de diathermie en continuant l'ingestion d'iodure de potassium. Ce traitement combiné a donné de très bons résultats et a permis au malade de rentrer chez lui et de reprendre ses occupations.

Conclusions: Si nous nous reportons aux conditions que nous avons posé relativement à l'affirmation de la nature blastomycosique de lésions humaines, nous pouvons conclure:

1° La présence de levures dans les frottis de pus a été établie;

2° Les ensemencements effectués au moyen du matériel pathologique prélevé aseptiquement ont donné invariablement des cultures de deux organismes: *Streptocoque* d'un côté et *Levure* de l'autre.

3° Ce champignon s'est présenté sous forme arrondie, à membrane fortement épaissie dans les prélèvements pathologiques et dans les cultures lors des premiers passages. Après plusieurs repiquages, l'organisme a adopté des caractères morphologiques stables. Les propriétés de l'appareil végétatif et reproducteur, ainsi que les caractères biologiques et biochimiques nous ont permis de classer définitivement l'organisme dans le genre *Debaryomyces,* au voisinage du *Debaryomyces Hudeloi,* et de le désigner sous le terme de *Debaryomyces mucosus n. sp.*

4° L'aspect histologique des prélèvements pathologiques a démontré une structure tuberculoïde, des abcès miliaires, des fibres élastiques, caractéristiques de *Blastomycoses.*

5° L'agent pathogène isolé: *Debaryomyces mucosus,* cultivé à l'état de pureté, a montré une virulence très marquée pour la souris, atténuée pour le cobaye, chez lequel il a produit des lésions dermatomycosiques, presque nulle en ce qui concerne le lapin.

6° Les réactions sériques du malade ont écarté la syphilis; les examens microscopiques et les inoculations aux animaux du matériel pathologique ont été négatifs au point de vue lèpre et tuberculose; les manifestations cliniques de la maladie et son traitement thérapeutique viennent appuyer le diagnostic posé de *Blastomycose cutanée à foyers multiples,* occasionnée par le *Debaryomyces mucosus n. sp.*

CHAPITRE II

Dermatite ulcéro-végétante primaire accompagnée de lésions osseuses secondaires due à un Mycoderma

Avant d'entrer dans les détails de notre cas (133), nous nous permettrons d'insister sur un cas antérieur au nôtre, décrit par Balzer, Burnier et Gougerot (64), occasionné par le *Mycoderma pulmoneum*. D'après ces auteurs, les lésions de la dermatite présentaient un aspect assez polymorphe; une pustule acnéiforme qui s'étend, s'ulcère, s'incruste, donne un mélange d'ulcération et de dermatite végétante; extension de l'ulcération, dont le fond devient bourgeonnant; ulcération à bords irréguliers déchiquetés; fond ulcéreux semblant net, mais la pression fait sourdre par des pertuis multiples des gouttelettes purulentes, témoins de l'envahissement du *Mycoderme*, ce qui confirme la sensation d'infiltrations fungueuses à la palpation; transformation de l'ulcération en placard végétant, envahissement de la peau environnante qui s'infiltre, devient verruqueuse et végétante.

La structure anatomo-pathologique de ces placards de dermatite est décrite par Balzer, Burnier et Gougerot de la façon suivante:

«Les verrucosités épithéliales ont un aspect irrégulier. L'épiderme qui recouvre les papilles est tantôt mince, dénudé, tantôt épaissi, hyperkératosique (ce qui correspond aux parties verruqueuses); les travées épithéliales s'enfoncent profondément dans le derme et semblent bifurquer, se ramifier, limitant d'énormes papilles enflammées; quel-

ques travées épithéliales, hypertrophiées, contiennent une ébauche de globes cornés. L'exocytose est peu intense, se réduit à quelques polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, insinués entre les cellules malpighiennes. La germinative est souvent dissociée. Par exception, les polynucléaires s'accumulent pour former un microabcès inter-épidermique.

L'infiltrat papillaire et sous-papillaire est le même que dans la sporotrichose, les lésions prédominent dans la zone sous-papillaire et envahissent souvent les premières couches de l'hypoderme. L'infiltrat est moins dense dans les papilles; ces papilles sont énormes, formées de fines fibrilles conjonctives, séparées par des mailles étroites oedématiées, contenant des macrophages et des polynucléaires épars; les cellules fixes sont en réaction inflammatoire basophile de Dominici; les capillaires sont dilatés et enflammés. La zone sous-papillaire est le siège d'un infiltrat diffus lympho-conjonctif, basophile, tacheté de formations tuberculoïdes, de microabcès polynucléaires et macrophagiques. C'est donc le même mélange des trois réactions que dans la tuberculose verruqueuse.

Les formations tuberculoïdes sont peu nombreuses, disséminées sans ordre dans l'infiltrat: cellules géantes isolées dérivant d'un capillaire, follicule épithélioïde centre d'une cellule géante. On note les figures de transition entre ces formations et les vascularités, transitions sur lesquelles Gougerot a tant insisté à propos des sporotrichoses.

Abcès polynucléaires et macrophagiques: ça et là on découvre de petits ou gros abcès creusés dans l'infiltrat, profonds ou superficiels, sous-épidermiques ou ulcérant l'épiderme dans le sillon qui sépare deux papilles végétantes. Ces abcès, le plus souvent assez bien délimités, quelquefois à tendance diffuse, ont une trame réticulée fibrineuse, noyée par les polynucléaires et les macrophages; on y remarque quelques éosinophiles. Lorsque l'abcès a ulcéré l'épiderme, la perte de substance est comblée par un ressort fibrineux. Entre l'abcès constitué et la diapédèse de quelques polynucléaires dans l'infiltrat fibro-cellulaire

basophile, on note tous les intermédiaires. On ne décèle pas de vascularité des gros vaisseaux car l'hypoderme profond, où siègent ces vaisseaux n'est pas envahi.

Il est impossible d'affirmer que certains corpuscules ronds, libres ou inclus dans les macrophages, sont des parasites, mais cette hypothèse est probable.

Quant à l'établissement du diagnostic d'une mycose à *Mycoderma,* nous ne trouvons pas nécessaire d'insister sur les différentes preuves qui doivent être établies et qui ne diffèrent en rien de celles que nous avons exposé dans les considérations générales sur les *blastomycoses.*

Il y a cependant un point sur lequel il faut attirer l'attention, c'est le diagnostic par l'examen des produits pathologiques directs, car cette recherche, loin d'apporter des preuves utiles paraît avoir conduit, dans bien des cas, à des diagnostics erronés. Jannin constate que, à part la mycose de Babès, jamais l'examen direct n'a montré le parasite sous sa forme caractéristique, à l'état arthrosporé. Les aspects levuriformes, aspects de blastomycètes stricts, presque toujours rencontrés dans les produits pathologiques, ont fait cataloguer comme blastomycose pure, un grand nombre de mycoses à *Mycoderma.* Ce n'est que dans le cas où l'examen a été complété par des recherches ultérieures, que la nature réelle du parasite a été reconnue.

La nature de l'agent pathogène ne doit être définitivement fixée, comme dans toutes les affections parasitaires, que d'après des examens culturaux et l'étude de l'action pathogène expérimentale.

Observation: Ayant ainsi décrit les points essentiels relatifs à un cas se rapprochant du nôtre, nous passons à l'étude de l'observation de la malade et de l'aspect clinique des lésions.

Il s'agit d'une femme mariée de 42 ans dont le mari est sans antécédents: le ménage a trois enfants bien portants. La malade est une femme de la campagne, habituée aux travaux des champs. Elle ne possède pas d'antécédents sérieux. Elle déclare s'être fait un jour une blessure accidentelle au bras; quelque temps après elle remarque la

formation d'un petit abcès qui s'ouvre, puis se cicatrise. Puis la malade est victime d'un autre traumatisme à la même place; consécutivement il apparaît un petit nodule rougeâtre qui reste stationnaire pendant deux ans; la lésion est de la grosseur d'un haricot. Au bout de ces deux ans le nodule végète et cause une douleur à la pression; il est rougeâtre et ne s'ouvre pas spontanément. Il grandit, mais malgré tout la gêne n'est pas grande. Plus tard, la malade inquiète vient consulter à l'hôpital au sujet d'une douleur vertébrale: on constate à l'examen une tumeur de la grosseur d'un pruneau, nettement élliptique sur l'avant-bras. Des métastases osseuses très prononcées sont mises en évidence à l'examen radiologique au niveau des 11ème et 12ème vertèbres dorsales et des 1ère, 2ème et 3ème vertèbres lombaires avec tassement de ces vertèbres, décalcification générale et légère scoliose. En outre, une ancienne fracture de l'arc postérieur de la 10ème et 12ème côte à droite avec production de cal est décelable.

La tumeur du bras (fig. 14) offre l'aspect d'une gomme syphilitique ou d'un sarcome ramolli. Faisons remarquer de suite que la réaction de WASSERMANN est négative, de même que la recherche du *Bacille tuberculeux*. Malgré la réaction de fixation du complément négative, on soupçonne une syphilis. Les poumons et le cœur sont normaux. L'analyse d'urine ne montre aucun élément anormal; tout au plus peut on signaler une quantité d'acide urique plus forte que la normale. La malade ne se plaint pas.

Le bord de la tumeur est net et tranchant, creusé en certains points et comme miné; la peau n'est pas modifiée; le fond est granuleux et végétant. La peau des régions voisines est bleuâtre, tendue et infiltrée d'une manière diffuse. L'incision fait sourdre un liquide sanguinolent, visqueux, filant. La plaie se ferme spontanément. De petits abcès cratériformes se forment sur la tumeur même; ils se remplissent de pus, se fistulisent à un moment donné; le sommet de la tumeur s'effondre alors et donne une forme en cratère qui se ferme et sèche spontanément. Tout autour présence d'un liseré ridé, bleuâtre qui s'agrandit très lentement.

Examen histologique:

Peau dont l'épithélium présente une forte hyperplasie réactionnelle; les papilles sont augmentées de volume. Les cellules épithéliales se montrent souvent œdémateuses avec une parakératose très marquée. Quelques cellules en surface sont encore chargées de pigment. L'hypoderme et le derme présentent une infiltration inflammatoire très dense. On remarque une forte prolifération du système réticulo-endothélial avec apparition de nombreux lymphocytes et blasmocytes. Cette infiltration inflammatoire ne présente aucune disposition péri-vasculaire; elle est diffuse, entremêlée d'une quantité assez notable de macrophages. Un critérium contre le diagnostic de syphilis est donné par la présence de très nombreux polynucléaires qui se trouvent en quantité égale aux éléments lympho-blasmocytaires. Quelques travées de sclérose sillonnent la pseudo-tumeur inflammatoire. En quelques endroits, immédiatement sous l'épithélium, on rencontre des collections composées presque uniquement de polynucléaires et de quelques macrophages. Au centre d'une de ces collections, on aperçoit des éléments qui ne paraissent pas appartenir à la cytologie normale et au tissu mésenchymateux normal ou pathologique. Ils se présentent en coupe transversale sous forme d'anneaux volumineux à protoplasme assez fortement éosinophile et qui contient dans son centre une petite masse de chromatine dense sans structure évidente (fig. 15). La lésion se présente donc sous un aspect de circonférence; le centre est formé par des éléments parasitaires sphériques ou plutôt ovalaires d'assez grande dimension, entourés d'une large zone de polynucléaires et de macrophages; un deuxième cercle est formé par des éléments de l'inflammation chronique.

Cette structure histologique rappelle donc fidèlement la disposition cellulaire, si caractéristique des nodules actinomycosiques: nous trouvons au centre du nodule les éléments parasitaires qui sont entourés d'une zone d'infiltration épaisse, formée par un assemblage de leucocytes et de lymphocytes. On note surtout des polynucléaires à noyau polymorphe; les cellules géantes font complètement défaut

ou sont très rares; si elles existent, on doit les considérer comme des cellules géantes de corps étrangers. Autour de ce foyer d'inflammation on constate une zone de tissu granuleux qui résulte de la prolifération du tissu basal et qui est composé principalement de fibroplastes et de cellules fusiformes, tandis que les leucocytes et les lymphocytes sont en décroissance.

Une zone périphérique forme une sorte de capsule autour du foyer d'inflammation qui renferme du tissu conjonctif et des fibres collagènes en grand nombre.

Nous insistons donc sur le fait que les cellules épithélioïdes augmentent d'autant plus que l'on se rapproche de la périphérie, alors que les éléments leucocytaires et lymphocytaires diminuent; ce fait est aussi caractéristique pour notre cas de blastomycose que pour les *Actinomycoses* en général, et la structure histologique des microabcès inflammatoires, relatifs à notre cas, se distingue donc nettement du nodule tuberculeux. Tandis que dans le tubercule miliaire les cellules épithélioïdes se trouvent en nombre élevé vers le centre du nodule et les cellules lymphocytaires et leucocytaires logent vers les parties périphériques, nous constatons dans notre cas de blastomycose un arrangement cellulaire inversement dirigé et rappelant étroitement la disposition du nodule actinomycosique.

D'autre part, la structure tout entière des nodules examinés démontre, qu'il ne s'agit pas ici d'une tumeur, mais bien d'une lésion inflammatoire très prononcée.

Nous pouvons donc déjà, par l'examen histologique, rejeter le diagnostic de syphilis, étant donné la présence de très nombreux polynucléaires à noyau polymorphe. La tuberculose s'élimine du fait de l'arrangement inverse de la constitution du nodule; le pronostic de cancer ne tient pas, étant donné le processus inflammatoire des lésions.

Etude du parasite: Afin de poser un diagnostic définitif, nous avons pratiqué avec toutes les conditions que réclame une asepsie rigoureuse une incision profonde dans la pustule ulcérée du bras; au moment de ce prélèvement,

cette pustule présentait un aspect élliptique surélevé de la grandeur d'un petit œuf de poule; la couleur était rouge-bleuâtre; cette lésion était nettement délimitée, entourée de tissu cutané sain, dont la peau était ridée et tendue. L'incision pratiquée, nous avons procédé à l'ablation partielle de la tumeur, en prélevant dans la zone profonde; c'est à partir de ce prélèvement, qu'ont été pratiqués les examens directs et les ensemencements.

Examen microscopique: Les particules pathologiques prélevées ont été broyées aseptiquement et l'émulsion ainsi obtenue a servi à la confection de frottis et de préparations entre lame et lamelle à l'état frais.

Ces préparations ont été colorées au moyen de colorations vitales au bleu de méthylène aqueux et au Sudan III d'un côté, au bleu de méthylène de Loeffler; par la méthode de Schumacher de l'autre.

Une autre portion des prélèvements a été fixée et dégraissée dans le bain dégraisseur-fixateur suivant:

Acide acétique cristallisé	:	7,5
Formol à 40%	:	7,5
Alcool à 90°	:	75
Ether	:	75

On laisse en contact pendant 12 heures; on décante et on lave à l'eau. On traite ensuite le matériel pathologique dégraissé et fixé par une solution de potasse à 30% pendant 2 à 10 minutes; on lave à l'eau et on colore pendant une minute au moyen du violet de gentiane phéniqué. La préparation est lavée et mordancée par le liquide de Lugol pendant 30 secondes; on lave à l'eau et on décolore par l'alcool acétone pendant deux minutes; on contre-colore la préparation au moyen de la solution suivante:

Solution saturée d'éosine dans l'alcool	:	1
Alcool absolu	:	2

On lave la préparation au moyen de l'alcool absolu; on passe au toluène et on monte dans le baume de Canada.

Les préparations effectuées au moyen du matériel frais de même que les préparations fixées, nous ont montré l'organisme à forme blastomycétique caractérisé par des éléments ronds ou ovoïdes, mesurant en moyenne de 5 μ sur 5 μ ou de 3 μ, 5 sur 7 μ. Aucun élément mycélien ou pseudo-mycélien n'a pu être observé. Rarement nous avons pu voir des éléments en forme de courtes chaînettes constitués par trois ou quatre globules étirés d'un côté et donnant l'impression d'une forme *Scopulariopsis* ou *Monilia*. Dans les préparations entre lame et lamelle, au moyen de matériel frais et par des colorations vitales, nous avons pu déceler quelques corpuscules ronds ou elliptiques, se colorant en rouge à l'intérieur du cytoplasme des macrophages. Mais il nous est impossible ici d'assurer que ces éléments appartiennent bien au parasite vu leurs dimensions réduites et leur difformité. A part ces formes fungiques, les frottis montraient la présence de bactéries appartenant aux Staphylocoques pyogènes.

Aspect des cultures: Une partie du matériel pathologique prélevé a été employée pour pratiquer des cultures; celles-ci ont été effectuées sur deux séries de milieux; l'une destinée à être placée à l'étuve à +18°, l'autre disposée à +37°. Les différents milieux employés ont été les suivants:

Milieux alcalins: Bouillon de viande, Bouillon glycériné, Jus de pomme de terre glycériné gélosé, Sérum coagulé.

Milieux acides: Liquide de Raulin, milieu de Raulin gélosé, Jus de pomme de terre glycériné gélosé acide, Milieu de Sabouraud maltosé et de Sabouraud glucosé, Milieu de Mayer, pomme de terre et carotte acide.

Les milieux alcalins, au bout de trois jours, ont décelé des cultures de *Staphylococcus citreus* qui a montré le plus de luxuriance sur le milieu sérum coagulé. Mais sur le même milieu nous avons constaté à la même période l'apparition de colonies duveteuses et blanchâtres qui ont bientôt envahi presque complètement le milieu de culture, étouffant pour ainsi dire la bactérie.

Sur les milieux de carotte, on voyait dès le deuxième jour après l'ensemencement, au niveau des particules tissulaires d'ensemencement l'apparition de petites colonies blanchâtres duveteuses qui se développaient le plus abondamment à la partie supérieure de la tranche de carotte. Ces colonies se sont réuni plus tard pour former un gazon homogène cotonneux, présentant à la surface des touffes filamenteuses dont les hyphes atteignaient jusqu'à 1/2 cm de longueur.

Sur les milieux de pomme de terre, ainsi que sur le jus de pomme de terre nous avons pu suivre les mêmes phénomènes avec cependant un léger retard dans l'apparition de ces éléments. Toutes ces cultures n'évoluaient que dans les séries de tubes placés à +37°, tandis que les colonies microbiennes apparaissaient dans les milieux disposés dans les conditions de +18° et +37°.

Dans les cultures à +37°, ensemencées avec les colonies mixtes contenant à la fois le *Staphylocoque* et le champignon, nous avons constaté, si l'on plante à la partie moyenne de la carotte, que la bactérie se dirigeait vers la partie profonde du tube alors que le champignon se développait dans la direction opposée, c'est-à-dire vers l'ouverture du tube de culture; ainsi s'organisait presque automatiquement une séparation nette entre les deux microorganismes.

En partant des milieux de carotte, nous avons finalement réussi à séparer les deux microorganismes l'un de l'autre et à obtenir l'élément fungique en culture pure. Mais au bout du deuxième repiquage à l'état de pureté, nous avons assisté à un phénomène de dépérissement du champignon, dont la culture devenait chétive et les nouveaux ensemencements sont restés sans succès. C'est seulement quand nous avons eu l'idée de le replanter sur un milieu de sérum coagulé que l'organisme a repris sa vigueur initiale et en le cultivant alternativement sur carotte et sur sérum, nous avons finalement réussi à l'acclimater au milieu végétal pur et ainsi nous avons pu fixer ses propriétés.

Sur milieu de carotte que nous considérons comme le milieu de choix pour le champignon qui nous occupe, nous avons pu constater le fait suivant: le début de la végétation est chaque fois marqué par l'apparition d'une colonie blanche, formant une petite houppe très soyeuse, fine, qui grandit du plus en plus; elle est circulaire, ne tarde pas à envahir la partie supérieure du milieu, en restant toujours blanche. La croissance s'arrête vers le 12ème jour et se limite toujours au 1/3 supérieur du milieu (fig. 19).

A l'examen microscopique, le champignon se montre formé d'un mycélium à filaments parfois très longs, souvent ramifiés en lanières de fouet (fig. 20); certains de ces filaments, en particulier les terminaux et les secondaires, sont assez fins, ne mesurant guère que de 1 à 2 μ, toutefois, quelles que soient leurs dimensions, ils sont toujours très cloisonnés. Les filaments principaux sont d'un calibre plus fort (jusqu'à 5 μ); le cloisonnement est plus intense (fig. 18).

On est frappé par la ramification intense des filaments tantôt unilatérale, tantôt bilatérale. On voit aussi des formes pectinées, présentant un axe principal sur lequel s'insèrent de nombreux filaments secondaires très courts, de calibre fort et simulant de grandes dents.

Sur le trajet de certains filaments, nous trouvons des ampoules isolées, renfermant un protoplasme assez dense et de grosses gouttelettes de graisse; ces éléments sont, sur milieu de carotte, très nombreux, accompagnés de renflements piriformes (mycélium en raquette), rappelant les formations fréquentes dans le genre *Microsporum*.

Les hyphes filamenteuses peuvent atteindre des dimensions très longues, s'accolent alors entre elles pour former un véritable faisceau, constitué par des éléments cellulaires fortement cloisonnés. Dans bien de cas les filaments sont contournés et forment des anneaux lâches, lesquels supportent de nombreuses ramifications. Certains filaments sont munis de petits spicules; d'autres présentent un enroulement simulant un point d'interrogation. Par suite de ces formations on pourrait conclure à une forme *Acladium*.

Dans certains cas on remarque des faisceaux de filaments très gros, fortement cloisonnés, faisant croire à des formes de souffrance ou à la formation de sclérote.

Les filaments principaux sont les plus gros et les plus cloisonnés; souvent l'espace compris entre deux cloisons forme un segment en cocon de ver à soie (6 à 8 μ sur 2 à 3 μ). Parfois jusqu'à huit formations analogues se montrent sur le même mycélium. A une certaine période nous assistons à la séparation de quelques-uns de ces éléments qui, mis en liberté, germent et donnent naissance à un mycélium cloisonné. Parfois le filament principal se cloisonne à outrance en donnant des segments presque rectangulaires (7 μ, 50 sur 2 μ, 50 (fig. 17).

En général cette espèce est caractérisée par l'excès du cloisonnement des filaments; les cloisons sont très rapprochées; par une ramification extrêmement marquée qui souvent occasionne des groupements filamenteux, simulant la forme d'actinie ou de patte d'oiseau. Mais le caractère primordial est donné par la propriété de fragmentation active du thalle, qui donne naissance à des corpuscules en cocons ou en rectangle, capables de germer ensuite pour redonner un mycélium; de même on peut noter des éléments plus rares en boudins (fig. 20. f. g. h.).

Macroscopiquement sur ce milieu, nous avons pu observer trois sortes d'aspects: à la partie supérieure du substrat, le champignon évolue en donnant des houppes duveteuses et soyeuses d'un blanc luisant et brillant avec des filaments aériens assez développés et rappelant fortement l'aspect de certaines *Conidiophorées*.

A la partie moyenne, le champignon prend l'aspect de colonies isolées en forme de nodules globuliformes, pulvérulents et plâtreux, de couleur blanc mat.

Là où il est en contact avec le liquide du réservoir du tube de Roux, il forme un voile humide, blanc-jaunâtre ou crémeux, composé d'un tissu cohérent de filaments enchevêtrés.

Milieu de pomme de terre:

Sur ce milieu, l'aspect macroscopique des cultures est à peu près analogue à celui décrit pour la carotte; la végétation est cependant moins luxuriante et le début de la culture est retardé. Au niveau de l'envahissement du substrat par le mycélium, on note l'apparition d'une pigmentation noirâtre du milieu.

L'examen microscopique montre des longs filaments, dont les cloisons sont beaucoup plus rapprochées les unes des autres que sur le milieu de carotte, et on croirait avoir affaire à un long filament bacillaire se segmentant par scissiparité, si on n'observait pas de fréquentes ramifications le long du trajet; ces ramifications secondaires sont elles-mêmes segmentées à outrance; chaque cloison délimite un espace clair, très visible entourant une masse protoplasmique très condensée.

Milieux gélosés et gélatinés:

Le champignon a été ensemencé sur milieu de Raulin gélosé glucosé, de Sabouraud maltosé et glucosé gélosé, sur jus de pomme de terre glycériné gélosé.

Les caractères morphologiques de ces cultures sont à peu près analogues à ceux, observés sur la carotte; en général on note un retard de 24 à 48 heures dans le début de croissance; ce qui frappe en outre, c'est la présence presque constante des formes duveteuses au début de la culture et la tendance nette de l'organisme à former plus tard des colonies poussiéreuses ou plâtreuses d'une coloration blanc mat. Les cultures sont en général humides, visqueuses, adhérent fortement au substratum. Sur les milieux glucosés on note l'apparition d'une coloration noirâtre, très abondante, due à la formation de tyrosinase.

Microscopiquement on constate aussi un différenciation assez prononcée, caractérisée par la présence unique de formes en cocons ou en cylindre, nettement tronqués ou d'éléments filamenteux fortement cloisonnés se séparant et se désagrégeant avec une très grande facilité. Les aspects filamenteux ramifiés avec des formes en lanières de fouet ou en actinies sont fréquents sur ces milieux.

La culture sur milieu de gélatine ne produit jamais la liquéfaction du milieu.

Cultures sur jus de pomme de terre gélosé glycériné en plaques :

Cultivé dans ces conditions, le champignon très aérophile prend un développement luxuriant; il forme à la surface du milieu des zones circulaires qui possèdent un centre surélevé, entouré de couches concentriques régulières, qui sont alternativement lisses et glabres d'un côté et soyeuses et duveteuses de l'autre. Au bout de 10 à 15 jours, la colonie a atteint son maximum de dimension et elle présente alors une circonférence échinulée et un aspect radié. Souvent aussi, par suite du développement exagéré des filaments aériens, la périphérie de la colonie est mal délimitée, vu la disposition rampante de ces filaments.

Milieu liquides:

Sur milieu liquide de Mayer, le champignon forme au bout de 48 heures un voile très cohérent, composé de filaments enchevêtrés et présentant les formes en lanières caractéristiques. Au moment où ce voile touche les parois du tube il se plie et se vallonne, pendant que de longs filaments aériens rampent le long des parois du tube de culture. Il forme alors une sorte de collerette qui peut atteindre 0 cm 5 à 1 cm de hauteur. Au bout de 15 à 20 jours ce voile, qui s'est développé en épaisseur, tombe au fond du tube par suite de son poids; il constitue alors un dépôt visqueux, cohérent, formé par des filaments d'une longueur très importante. Pendant ce temps, nous assistons très souvent à la formation d'un nouveau voile à la surface du milieu qui flotte plus longtemps, mais qui finalement tombe lui aussi et le même phénomène peut se répéter. On peut constater à la fois des voiles avec des touffes de filaments aériens, d'un blanc brillant, d'autre part, des voiles glabres et humides d'une couleur crème ou des voiles mats, pulvérulents, secs.

Sur milieu de Raulin ordinaire, l'aspect de la culture est à peu près le même.

Sur le lait écrémé, le développement de l'organisme en étude est moins rapide que sur les milieux précédents; vers le 3ème ou 4ème jour, un voile apparaît; celui-ci tombe bientôt au fond du tube et la coagulation se produit vers le 7ème jour; déjà le lendemain on peut observer un commencement de peptonisation de la caséine précipitée.

Caractères biologiques: La température optima de culture sur les milieux solides est située entre +25° et +32°, pour les souches de champignon isolées et définitivement fixées. Nous insistons cependant sur ce point: à la température de +27° les milieux ensemencés au moyen des prélèvement pathologiques initiaux, ainsi que ceux des premiers repiquages sont restés dépourvus d'éléments mycosiques et c'est seulement à partir de cultures effectuées à la température de +37° que nous avons réussi à obtenir le développement du champignon.

L'optimum cultural, en ce qui concerne les milieux liquides, est situé un peu plus haut dans l'échelle thermométrique. La formation des voiles se produit le plus activement et le plus abondamment à la température de +25° à +40°.

Nous mentionnerons encore ici que le champignon évolue en végétant à une température de +5° et à +38°.

Notre espèce est très aérophile.

La concentration optima en ions H des milieux liquides est située entre pH = 6,4 et 6,8; les limites de croissance sont données par les pH de 5,2 et de 7,5. Le champignon évolue cependant encore très bien au pH de 7,3.

Quant aux caractères biochimiques, nous résumerons ici que le champignon ne liquéfie pas la gélatine, ni le sérum coagulé; il reste sans action sur l'albumine d'œuf, produit une présure et une caséase; mis en présence d'albuminoïde, il ne produit pas d'hydrogène sulfuré et ensemencé sur eau peptonée, ne donne pas d'indol.

Action sur les sucres:

Afin d'étudier l'action de l'espèce envisagée sur les sucres, nous avons employé les mêmes techniques que lors de l'étude du *Debaryomyces mucosus*.

Nous avons employé les sucres suivants: Glucose, lévulose, galactose, mannose, saccharose, lactose, maltose, amidon (polysaccharide). Nous exprimons dans le tableau suivant les résultats obtenus au cours de ces recherches. Nous notons la fermentation avec la production de gaz par le signe CO^2, l'assimilation par la disparition des sucres dosée au moyen de la méthode de BERTRAND par le signe + et l'importance quantitative relative par des nombres. Le signe 0 signifie l'absence d'assimilation et de fermentation.

Temps	Glucose		Lévulose		Galactose		Mannose		Saccharose		Lactose		Maltose		Amidon	
	CO^2	Ass.	CO^2	Ass.	CO^2	Ass.	CO^2	Ass.	CO^2	Ass.	CO^2	Ass.	CO^2	Ass.	CO^2	Ass.
12 h.	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24 h.	+	+2	0	0	+	+	0	+	0	0	0	0	0	0	+	+
48 h.	+	+4	0	0	+	+2	+	+2	0	+	0	+	0	0	+	+4
72 h.	+	+8	0	0	+	+2	+	+2	0	+4	0	+2	0	0	+	+8

Nous voyons par ce tableau que le champignon est incapable d'assimiler le lévulose, ainsi que le maltose. Il assimile le saccharose; dans ce cas la fermentation n'apparaît pas. Le galactose et le mannose constituent des aliments ternaires moyennement favorables, leur dégradation se fait avec fermentation; le glucose et l'amidon forment des milieux alimentaires de choix pour l'espèce envisagée; ici aussi le stade ultime de l'assimilation ternaire est le gaz carbonique, tandis que pour le saccharose et le lactose l'assimilation aboutit à une acidification énergique du milieu, mais même après quatre semaines de culture aucun gaz n'est décelable.

Aliments azotés:

Le milieu de base pour ces expériences a été le suivant:

Phosphate bipotassique:	1	gr
Sulfate de magnésie:	1	gr
Chlorure de sodium:	0,5	gr
Phosphate de chaux:	0,5	gr
Saccharose:	2	gr
Eau distillée:	1.000	cc

A ce milieu nous avons ajouté au fur et à mesure pour chaque cas à étudier la substance azotée, minérale ou organique, dont nous avons voulu constater l'influence sur le développement et le métabolisme du champignon.

Comme matières azotées, nous avons employé du carbonate d'ammoniaque, du nitrate de potassium, de l'asparagine, des peptones et, en outre, le champignon a été cultivé sur du sérum de cheval coagulé. En ce qui concerne les trois premières substances, nous avons ajouté des quantités telles que la teneur en azote des milieux était identique. On a introduit dans notre milieu comme matière ternaire le lactose, après avoir constaté que ce sucre était assimilé seulement tardivement; si, par conséquent, la matière azotée était favorable au développement du champignon, l'influence sur la croissance était constatable dans les premières vingt-quatre heures. Nous avons pu ainsi nous rendre compte que le nitrate de potassium n'exerçait aucune modification accélératrice sur la croissance de notre espèce. Par contre, les sels ammoniacaux, les acides aminés et les peptones semblent constituer des aliments nutritifs de premier ordre, car on a noté le développement du champignon à une période antérieure que sur les milieux témoins ne contenant pas ces produits. Ce qui est intéressant dans ces expériences, c'est l'affinité du parasite pour le milieu à base de sérum de cheval coagulé, surtout dans la période d'isolement, alors que ses caractères ne sont pas encore fixés; à ce moment ce substrat semble même constituer un milieu de choix.

Détermination de l'espèce:

D'après les caractères morphologiques et culturaux que nous venons de passer en revue dans nos recherches, dans lesquelles nous avons pu constater principalement l'absence de tout élément conidiophoré, d'appareil sexué ou asexué présentant les caractères d'une reproduction déterminée, nous classons cet organisme dans le groupe des *Hyphomycètes* d'après la classification de Vuillemin, que nous avons adopté au début de ce travail; les thallospores naissant

simplement par désarticulation du filament végétatif permettent d'en faire un *Arthrosporé*. Etant donné la taille et la dimension des filaments végétatifs et des arthrospores étudiés aux cours de nos recherches et l'origine du parasite dans les lésions pathologiques, nous sommes en droit de le classer dans le genre *Mycoderma Persoon* d'après les conceptions de LANGERON.

Comparant les résultats obtenus dans nos essais avec ceux décrits par JANNIN pour les divers échantillons de *Mycoderma*, nous pouvons, en effet, noter les caractères de similitude suivants:

1° *Aspect macroscopique des cultures: En milieu liquide:* Propriété de donner un voile à la surface du liquide qui, au commencement, est constitué par des îlots isolés qui ne tardent pas à se rejoindre pour former une pellicule soit luisante, humide, soit sèche et mate; plus tard ce voile, par suite du vieillissement de la culture, se plisse, donne un anneau adhérent aux parois du tube sur lequel voile on voit se différencier une végétation aérienne duveteuse, plus ou moins développée suivant les conditions plus ou moins favorables du milieu. D'autre part, le phénomène de superposition des différents voiles parle nettement en faveur de notre déduction.

En milieu solide: Nous avons fait remarquer le polymorphisme de l'aspect des cultures qui est caractérisé par l'apparition de trois types végétatifs: a) un type humide, plissé et levuriforme, b) un type sec, globuliforme et pulvérulent, c) un type buissonneux ou duveteux.

2° *Aspect microscopique:* Les cultures ont donné des préparations qui ont montré des filaments mycéliens de calibre assez important en forme de lanières de fouet ou d'actinies; ces filaments sont toujours fortement cloisonnés et n'aboutissent jamais à la constitution d'appareils sexués ou asexués nettement différenciés. Par contre, la présence d'éléments en cocons, cylindriques ou rectangulaires, prenant naissance à la façon typique des formes arthrosporées, plaident nettement en faveur d'un *Hyphomycète arthro-*

sporé; ces caractères sont encore renforcés par les éléments à structure de *Monilia* ou de *Scopulariopsis*. Les arthrospores ainsi formées renfermant un protoplasme condensé et un ou deux globules acido-résistants, s'isolent avec une grande facilité les uns des autres et sont capable de reproduire un mycélium cloisonné par germination.

3° *Cultures en plaques:* Les cultures sur jus de pomme de terre glycériné gélosé en plaques avec leur développement luxuriant, l'étalement de la colonie sur un grand diamètre en plusieurs cercles concentriques, avec une délimitation mal marquée, l'apparition d'hyphes duveteuses confirment encore notre diagnose.

4° *Cultures sur milieux spécifiques pour la production d'appareils sexués:* Ce champignon ensemencé sur blocs de plâtre, sur milieu de Gorodkowa et sur milieu pauvre en matières nutritives en tubes scellés, après plusieurs semaines de repos, n'a jamais donné à l'examen microscopique. coloré au moyen des techniques spéciales, la production d'appareils sexués ascosporés ou les préstades de cette reproduction.

5° *Propriétés biologiques:* Les températures optima et limites de culture, les concentrations optima en ions H des milieux, le comportement de l'espèce vis-à-vis de la gélatine, du blanc d'œuf, du sérum coagulé et du lait sont comparables aux résultats obtenus par Jannin en ce qui concerne les espèces de *Mycoderma* que cet auteur a pu étudier.

6° *Caractères biochimiques:* Quant aux caractères biochimiques nous avons pu constater que le champignon expérimenté assimile d'une façon remarquable les monosaccharides, sauf le lévulose, en produisant un dégagement gazeux. D'autre part, ce qui le différencie nettement des autres genres de *Blastomycètes* stricts, c'est la facilité qu'il éprouve à se servir du lactose comme aliment nutritif. En outre, l'électivité avec laquelle notre espèce utilise les polysaccharides tels que l'amidon, dont la valeur nutritive dépasse de beaucoup celle des monosaccharides (glucose excepté) est un autre caractère différentiel.

Toutes ces propriétés biologiques vis-à-vis des hydrates de carbone rapprochent notre espèce du *Mycoderma* (*Oidium*) *lactis* que nous avons étudié simultanément en trouvant des résultats analogues à ceux mentionnés par notre cher Maître et Sasakawa avant nous.

Ayant ainsi, par les propriétés morphologiques, culturales, biologiques et biochimiques, caractérisé le parasite étudié, nous pouvons conclure que l'espèce appartient au groupe des *Hyphomycètes thallosporés arthrosporés* et au genre *Mycoderma Persoon* d'après la classification adoptée par Langeron.

Il nous reste, afin de pouvoir conclure à la pathogénéité de cet organisme, à exposer ici nos recherches sérologiques et nos expériences sur les animaux de laboratoire.

Recherches sérologiques au moyen du sang de malade et contre-épreuves culturales au moyen de prélèvements pathologiques destinées à montrer la spécificité de l'affection

Les prélèvements pathologiques ont été ensemencés sur milieu spécifique: jus de pomme de terre glycériné gélosé, milieu de Blsredka et Jupille (bouillon à l'œuf); en aucun cas ces cultures n'ont montré l'apparition de colonies de *Bacille* de Koch. D'autre part, des inoculations pratiquées au moyen du même matériel sur le cobaye n'ont jamais tuberculisé ces animaux; ceux-ci sont morts de cachexie au bout de quatre-vingt-six à cent vingt jours; ils n'ont montré aucun signe tuberculeux et des particules du poumon, de la rate et du système lymphatique ont été broyée et réinoculées à des cobayes neufs afin de rechercher les germes tuberculeux filtrants; cette réinoculation est restée nettement négative et nous nous croyons en droit de conclure à rejeter le diagnostic de tuberculose chez la malade.

Des essais d'infection au moyen du staphylocoque trouvé dans les cultures d'isolement n'ont pas produit de phénomènes pathogènes chez le cobaye et chez la souris.

Les réactions de Bordet-Gengou, Wassermann et de Vernes, pratiquées au moyen du sérum de la malade, ont revêtu un caractère négatif; les antécédents de la malade permettaient, d'ailleurs, d'écarter le pronostic de syphilis.

La sporo-agglutination d'après la technique de Widal et Abrami (131) a été effectuée au moyen de deux cultures différentes, l'une de *Sporotrichum Beurmanni* retirée de notre mycothèque, l'autre de notre parasite isolé de lésions de la malade.

Les deux cultures étaient âgées de cinq semaines et les spores ont été émulsionnées au moyen de sérum physiologique et cette émulsion examinée au microscope afin de vérifier la non-agglutination préalable du mélange. A cette émulsion nous avons ajouté du sérum de notre malade à différentes concentrations (par dilution au moyen de sérum physiologique) variant entre 1/50 et 1/2.000. La réaction s'est montrée positive en employant une dilution de culture du *Rhinocladium* (*Sporotrichum*) *Beurmanni* de 1/400. Quant à l'émulsion effectuée au moyen de notre *Mycoderma* isolé des lésions humaines mêmes, l'agglutination s'est produite seulement jusqu'à la concentration de 1/60.

Quant à la déviation du complément nous avons employé comme antigène les deux cultures précitées, âgées de quatre semaines. En utilisant d'après la technique habituelle 0 cc 1 d'antigène et 0 cc 1 de sérum de la malade, l'hémolyse ne s'est pas produite dans les deux cas; le complément était par conséquent déjà fixé et ces réactions ont donné un résultat positif.

Le phénomène de sporo-agglutination ayant donné un résultat nettement positif en expérimentant avec le *Rhinocladium* et un résultat douteux vis-à-vis du *Mycoderma* en étude, nous croyons utile de revenir sur ce fait en nous appuyant sur les constatations antérieures aux nôtres signalées principalement par Jannin. Cet auteur fait remarquer que la sporo-agglutination doit être faite avec les

spores de différentes *Mucédinées*, et lorsque les résultats sont nettement positifs avec plusieurs espèces, on est en droit d'en tenir compte alors même que la réaction est peu nette avec le champignon du malade. Les expériences sont, d'ailleurs, délicates lorsqu'on opère avec le *Mycoderma*, dont les spores présentent de larges surfaces de contact soit entre elles, soit avec la lamelle.

Etant donné par conséquent le caractère nettement positif de la sporo-agglutination vis-à-vis du *Rhinocladium Beurmanni* et, d'autre part, le résultat positif obtenu lors de l'analyse au moyen de la déviation du complément et la constance du développement du parasite en cultures pures ou mélangées uniquement avec le staphylocoque dans des conditions variées, en partant de produits pathologiques prélevés d'une façon rigoureusement aseptique, nous avons la certitude par l'accumulation de ce faisceau de preuves qu'il faut écarter le diagnostic de sarcome et que la nature mycosique de l'affection est nettement prouvée.

Ce fait devient encore plus manifeste si l'on considère les résultats obtenus au moyen de la recherche de l'action pathogène expérimentale sur les animaux de laboratoire: des souris inoculées au moyen d'émulsions de culture âgées de 15 jours dans du sérum physiologique, par voie sous-cutanée, sont mortes avec des signes de cachexie caractrisée entre le quatrième et le dixième jour après l'inoculation. L'autopsie ne révèle aucune lésion mycosique caractéristique. La rate et les surrénales sont en général fortement hypertrophiées; on ne note pas d'adénopathie, même au point d'inoculation. Aucun abcès non plus à cet endroit. Des prélèvements de sang aseptiquement pratiqués par ponction du cœur ont donné dans tous les cas des hémocultures positives, quant au *Mycoderma*. Deux cobayes inoculés au moyen du prélèvement pathologique direct et mentionné antérieurement sont morts de cachexie au courant du quatrième mois de la maladie. Les observations de l'autopsie ont été décrites antérieurement et ne présentaient aucun signe macroscopique mycosique. L'hémoculture, par contre, a été dans les deux cas positive. Deux autres cobayes

inoculés au moyen de cultures âgées de 15 jours par voie intrapéritonéale ont survécu pendant trois mois; le 96e et le 105e jour après l'inoculation ils ont succombé. A l'autopsie nous avons pu constater chez l'un d'eux l'obturation du tube digestif qui présentait au niveau du pylore et dans la région du rectum deux ulcères végétants obstruant complètement le passage du bol alimentaire. Cette ulcération était très caractéristique, surtout au niveau du pylore où elle présentait des proliférations diffuses très prononcées dans la muqueuse, et les parois de l'estomac étaient à cet endroit farcies d'éléments blastomycétiques, dont nous avons pu isoler par la culture de nouveau notre *Mycoderma*. L'autre animal présentait une sorte d'abcès compact, situé au début de l'œsophage, d'aspect cunéiforme et mesurant 2 cm sur 1 cm, très dur au toucher; les cultures pratiquées à partir du produit de broyage de cet élément inflammatoire ont encore donné naissance au *Mycoderma* (Fig. 16).

Ayant ainsi apporté la preuve sérologique et histologique et réalisé dans les expériences culturales et d'inoculation d'une part, la poussée de l'organisme, d'autre part la production de lésions typiques, nous sommes en droit de conclure à la pathogénéité et à la spécifité du *Mycoderma*, dont nous avons déterminé la place dans la classification botanique par des expériences d'ordre morphologique, biologique et cultural.

Nous nous permettons de donner ici un tableau de comparaison, résumant les caractères essentiels de notre espèce, ainsi que ceux de différentes espèces examinées par Jannin, afin de définir les affinités de notre *Mycoderma* avec les autres espèces de ce genre.

Mycoderma lactis : Fres. 1850	Mycoderma pulmoneum Bennett 1842	Mycoderma cutaneum de De Beurmann, Gougerot et Vaucher 1909	Mycoderma Bogolepoffii Jannin 1913	Mycoderma en étude A. et R. Sartory, J. Meyer et Charles
Caractères botaniques : Thalle irrégulièrement cloisonné, ramifié, à articles inégaux, mycélium à formes filamenteuses ou dissociées ou nettement arthrosporées ou en forme de levures. Arthrospores très variées de forme et de dimension rectangulaires (6 sur 12µ) ou ovalaires (7 × 9, 8 × 10, 6 × 6µ).	Longs filaments ramifiés articles inégaux de 6 à 8µ sur 30 à 50 µ ; spores en chaîne mesurant 3 à 4µ. Les arthrospores peuvent être rondes, quadrangulaires, rectangulaires, ovoïdes et avoir des dimensions de 4 à 24 µ.	Champignon filamenteux ou levuriforme : mycélium articulé de 2 à 4 sur 20 µ. Hyphes dressées, ramifiées, arthrospores rectangulaires (4 sur 8 µ, rarement sphériques.	Filaments courts groupés en bouquets ne se dissociant à aucun moment ; les pores s'insèrent souvent directement sur les côtés d'un filament ; arthrospores piriformes 5 à 8 µ et 5 à 15µ. Nombreuses spores septées. Aspect de pseudoconidies.	Aspect microscopique présentant un mycélium filamenteux cloisonné irréguliérement, ramifié, affectant des formes différentes, mais avec éléments très ténus enroulés en lanières et d'autre part éléments trapus. Arthrospores polymorphes.
Caractères culturaux : *En milieux liquides :* Voiles à végétation aérienne, voiles luisants humides, voiles secs, formes pulvérulentes. Formation de voiles successifs superposés. *En milieux solides :* Enduit humide levuriforme enduit sec pulvérulent. Enduit buissonneux, enduit duveteux.	Blanches, réticulées peu saillantes, confluentes en un large enduit blanc luisant avec une auréole plate autour des colonies qui se recouvre rarement d'une poussière blanc mat. Sur milieux solides les cultures se couvrent plus souvent d'enduit blanc mat.	*Milieux liquides :* formation de voiles ressemblant à ceux du mycoderma lactis. *Milieux solides :* Colonies blanc jaune godronnées, mamelonnées, auréolées, devenant poudreuses en vieillissant. *Sur pommes de terre :* formations de houpettes.	Cultures généralement humides et levuriformes ou glabres et duveteuses sur les milieux solides. Présence de mycélium de calibre ténu et mince et en même temps d'autres éléments trapus.	*Milieux liquides :* formation de voiles superposés identiques à ceux du M. lactis. *Milieux solides :* Enduits le plus souvent duveteux, soyeux blanc brillant, devenant avec l'âge nodulaires et globuliformes, glabres ou pulvérulents.
Caractères biologiques : Sérum de cheval coag, culture très médiocre, O liquéfaction. *Lait :* coagulation en gros flocons avec peptonisation. *Albumine d'œuf :* Développement tardif, liquéfaction après 40 j. *Milieux sucrés : Hexoses :* favorables ; *bioses :* médiocres.	Les gélatines non sucrées ne sont pas liquétiées alors que les gélatines gluoosées le sont.		*Gélatine :* O liquéfaction.	*Gélatine :* O liquéfaction; *Sérum :* O liquéfaction. *Albumine d'œuf :* O liquéfaction. Présure et caséase + *Hexoses :* favorables sauf lévulose ; *Bioses :* médiocres. *Amidon :* favorable.

Traitement:

Avant l'établissement du diagnostic précis, la malade était considérée comme une syphilitique; on a institué un traitement spécifique à base d'arsenic et de mercure, tout en traitant le foyer local au moyen de différentes pommades antiseptiques et adoucissantes. L'effet est resté tout à fait négatif; tout au contraire les métastases dorso-lombaires ont continué à évoluer, simulant des manifestations cancéroïdes; en considération de ces faits on a eu recours au traitement röntgenologique classique. On a appliqué dans un premier traitement sur la région de la rate, par doses fractionnées, 1.500 r; en même temps des irradiations ont été pratiquées sur les genoux alternativement, en exposant des champs antérieurs et postérieurs à des doses fractionnées de 1.500 r chaque fois. Avant le traitement radiologique le nombre des hématies était de trois millions par mm^3; à la suite du traitement la formule sanguine s'est nettement améliorée et le nombre des globules rouges s'est rapproché de la normale.

En égard à cette amélioration on a repris quatre mois plus tard les irradiations en appliquant cette fois-ci les rayons sur la colonne vertébrale dans la région dorso-lombaire où se localisaient les foyers métastasiques. La malade a ainsi reçu une dose fractionnée de 3.000 r. Par la suite les médecins traitants ayant constaté l'inefficacité du traitement radiologique, on nous a adressé la malade; les examens de laboratoire rigoureux décrits antérieurement ont été effectués et un traitement spécifique ioduré a été conseillé.

CHAPITRE III

Action du Radium sur le Rhinocladium Beurmanni et le Mycoderma en étude

Etant donné les résultats apparemment favorables obtenus par l'irradiation au moyen des rayons X et se manifestant principalement par un changement favorable dans la formule sanguine de la malade, nous avons jugé intéressant d'examiner l'influence des rayons X sur l'organisme parasite cultivé. A cet effet nous avons effectué les expériences suivantes: Nous nous sommes adressé à deux souches de champignons différents. D'un côté nous avons employé des cultures du *Mycoderma* même et de l'autre une souche de *Rhinocladium* (*Sporotrichum*) *Beurmanni*, conservée dans la mycothèque du *Laboratoire de Cryptogamie de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg*. Nous avons eu recours à ce champignon pour différentes raisons: en effet, le *Rhinocladium* se cultive facilement avec une grande luxuriance; cet organisme présente des caractères de fixité sans formes pléomorphiques et la formation de ses spores s'effectue avec une grande abondance et ses conidies sont de taille moyenne.

Pour toute nos expériences nous avons utilisé des cultures âgées de quatre semaines sur milieu de Sabouraud glucosé. A cette période nous prélevons la culture par raclage et nous triturons dans un mortier en verre en employant toutes les conditions d'une asepsie rigoureuse. Ayant ainsi effectué la séparation des spores, nous préparons une émulsion fungique dans du sérum physiologique. Ce mélange est ensuite filtré à travers du papier-filtre stérilisé de *Schleicher et Schüll De N°598* dans le but de séparer

tous les éléments filamenteux et d'obtenir une suspension homogène et pure de spores dans du sérum physiologique. Ces préparations sont toujours effectuées à une température inférieure à +10°; dans ces conditions les spores se trouvant dans le sérum physiologique ne germent que très lentement et avec un retard marqué. Nous évitons donc ainsi les causes d'erreur résultant des conditions d'individualité différentes, par suites des stades cytologiques et mitotiques variés.

L'irradiation est pratiquée au moyen de tubes de radium (134) renfermant 10 milligrammes de radium-éléments enfermés dans des filtres de platine de 1 mm d'épaisseur, de sorte que chaque tube fournit 75 microcuries par heure. L'irradiation est pratiquée dans des tubes de Borrel pour cultures de tissus, stérilisés préalablement et fermés à la partie supérieure par une rondelle en verre fixée hermétiquement au moyen de colle «seccotine» et de cire à cacheter. Sur cette rondelle nous plaçons à l'aide d'une pipette de *Pasteur* stérile quelques gouttes de notre suspension homogène fungique. La culture est donc effectuée pendant l'irradiation en goutte pendante dans le sérum physiologique. Par le petit ajutage latéral du tube de Borrel, nous introduisons les tubes de radium qui sont placés au fond du récipient à une distance de 5 mm de la culture en goutte pendante. Puis l'ajutage latéral est fermé au moyen d'un tampon de coton et un capuchon en caoutchouc afin d'éviter l'évaporation. Les tubes de radium introduits dans le récipient à culture sont préalablement stérilisés par un passage à travers une flamme.

Deux séries de cultures des deux champignons sont chaque fois irradiées, une de ces séries a été maintenue pendant tout le temps à une température de +10°, tandis que l'autre se trouvait maintenue à +37°, six heures avant l'irradiation et durant celle-ci. Nous avons voulu ainsi étudier en premier lieu l'influence des rayons sur notre organisme parasitaire par comparaison avec le *Rhinocladium Beurmanni* et en deuxième lieu la différence de l'action du radium sur les spores de ces deux organismes se trouvant à l'état de repos ou à l'état de germination.

Les cultures ayant été irradiées au moyen de doses de radium différentes sont chaque fois repiquées sur des milieux neufs et ceci six heures après la fin de l'irradiation. L'ensemencement est pratiqué sur des cultures en plaque dans des boîtes de Petri à l'aide de milieu de Sabouraud glucosé.

Nous avons noté chez les cultures témoins non-irradiées et chez les cultures irradiées les phénomènes suivants:

1° L'heure de l'apparition des premières colonies punctiformes macroscopiquement constatables.

2° L'intensité de la croissance suivant le nombre des colonies et la grandeur de celles-ci.

Dans ces observations nous nous sommes servi de l'échelle différentielle suivante:

a) Apparition des premières colonies punctiformes.

b) Présence de 10 à 20 colonies d'un diamètre ne dépassant pas 2 mm.

c) Nombreuses colonies plus ou moins grandes, mais non-confluentes.

d) Colonies se réunissant pour former un tapis homogène.

3° La période à laquelle la différence de croissance entre les témoins et les irradiées ne se manifeste plus.

Les doses de radium que nous avons employées par centimètre carré de surface ont été les suivantes: 0,2 millicuries, 1,25 millicuries, 4,8 millicuries, 14,5 millicuries, 24,4 millicuries. Nous exprimons dans les tableaux qui suivent la moyenne des résultats obtenus dans nos expériences qui ont été répétées trois fois:

TABLEAU DES EXPÉRIENCES :

1) A + 10° : Rhinocladium Beurmanni

Dose d'irr.	Début de croissance après	Intensité de croissance a)	b)	c)	d)	Retard de l'amorcement de la culture	Retard de l'intensité du développement	Disparition de l'effet inhibiteur du Radium après
Témoin	3 jours	68 h	75 h.	80 h.	94 h.	—	—	—
0,2 MC	3 «	68	75	80	94	0	0	0
1,25 MC	5 «	118	125	130	146	2 jours	0	7 jours
4,8 MC	7 «	160	172	180	199	4 «	5 à 6 h.	10 «
14,5 MC	8 «	190	202	216	236	5 «	8 à 18 h.	pas de
24,4 MC	0 «	—	—	—	—	—	—	disparit.

2) A + 37° : Rhinocladium Beurmanni

Témoin	2 jours	48 h.	55 h.	60 h.	72 h.	—	—	—
0,2 MC	2 «	48	48	60	72	0	0	0
1,25 MC	4 «	98	106	112	132	2 jours	6 à 9 h.	7 jours
4,8 MC	0 «	—	—	—	—	—	—	—
14,5 MC	0 «	—	—	—	—	—	—	—
24,4 MC	0 «	—	—	—	—	—	—	—

3) A + 10° : Mycoderma étudié

Témoin	3 jours	72 h.	80 h.	92 h.	98 h.	—	—	—
0,2 MC	3 «	72	80	92	98	0	0	0
1,25 MC	3 «	72	84	94	104	0	2 à 4 h.	0
4,8 MC	3 «	72	83	94	106	0	2 à 6 h.	0
14,5 MC	5 «	122	133	144	160	2 jours	2 à 10 h.	7 jours
24,4 MC	7 «	170	182	192	210	4 jours	6 à 12 h.	plus de disparition

4) A + 37° : Mycoderma étudié

Témoin								
0,2 MC	2 jours	50 h.	58 h.	70 h.	76 h.	—	—	—
1,25 MC	2 «	50	58	70	76	0	0	0
4,8 MC	2 «	50	58	72	79	0	2 à 3 h.	0
14,5 MC	2 «	54	66	82	90	4 h.	2 à 4 h.	0
24,4 MC	4 «	102	112	124	142	2 jours	4 à 12 h.	7 jours

Les résultats de ces expériences nous permettent de formuler les conclusions suivantes:

Le *Rhinocladium* (*Sporotrichum*) *Beurmanni* se montre plus sensible à l'action des rayons X que le Mycoderma. Ceci est manifeste aussi bien dans les expériences au moyen

de spores au repos que pour celles effectuées avec des spores en voie de germination. Pourtant cet effet se traduit plus particulièrement dans les recherches pratiquées à +37° : l'arrêt du développement est produit pour le *Rhinocladium* à l'aide d'une dose de 4,8 millicuries, tandis que pour le *Mycoderma* le pouvoir inhibiteur ne se manifeste que pour la dose de 24,4 millicuries.

Si on considère l'apparition des phénomènes laetaux occasionnés par le radium, on peut se rendre compte que pour le *Rhinocladium* la dose laetale est six fois plus grande à peu près pour les spores en repos par comparaison avec les mêmes éléments germant. Pour le *Mycoderma,* par contre, ce rapport s'exprime seulement par la fraction 2/1 ou 3/1.

En envisageant l'effet des doses moins actives au moyen desquelles la croissance n'est pas complètement inhibée, l'écart de l'action des rayons X existant entre les cultures irradiées à +10° et à +37° est moins prononcé; on constate, en effet, qu'au moyen d'une dose de radium de 1,25 millicuries par centimètre carré pour le *Rhinocladium* et de 14,5 millicuries en ce qui concerne le *Mycoderma,* un léger retard dans le début de la croissance devient manifeste; au-dessous de ces doses aucune modification dans l'apparition du développement et dans l'intensité de celui-ci n'est perceptible au cours des deux séries d'expériences; d'autre part, à ses doses on ne note aucune différence dans l'apparition des colonies, quand on considère d'une part les témoins et d'autre part les cultures irradiées, à une température de +10° ou à celle de +37°.

Par contre, ce qui est le plus frappant, c'est le fait que la grande marge existant entre les doses minima et les doses maxima, dans lesquelles on constate une augmentation progressive pour les phénomènes retardateurs du développement et de l'intensité de la croissance en ce qui concerne les expériences sur les deux organismes au repos pratiquées à +10°, semble faire complètement défaut pour les expériences faites à +37°, c'est-à-dire dans la période de vie active des champignons. En effet, dans ces dernières

recherches on remarque après l'apparition d'un phénomène ralentisseur minime, facilement compensable, par une légère augmentation de la quantité du rayonnement, une inhibition et un arrêt complet brusque dans le développement. Par conséquent le seuil pour la production de lésions graves, sans espoir de compensation, est équivalent à peu près si l'on considère les spores au repos ou les éléments bourgeonnants. La sensibilité devient au delà de ce seuil beaucoup plus prononcée pour les éléments en voie de division cellulaire.

Nous pouvons donc conclure de ces faits que les doses moyennes employées couramment en radiothérapie humaine n'occasionnent aucune altération dans la croissance des deux parasites examinés, tout au plus un retard très peu prononcé dans l'amorcement des cultures qui se trouve compensé par la suite.

Le seuil de ces altérations est à peu près égal pour les spores germant et les spores au repos; si on emploie des doses plus fortes occasionnant des troubles graves avec la non-possibilité de compensation en ce qui concerne les éléments au repos, on remarque une sensibilité plus accusée pour les éléments à l'état de vie active.

D'autre part, si on compare les doses que nous avons dû employer pour aboutir à des phénomènes nets de production de radiolésions, aussi bien pour les stades de repos que pour les stades de vie active, avec les doses employées couramment en radiothérapie humaine ou même avec les quantités de rayonnement occasionnant des radiolésions notables sur les tissus des organismes les plus élevés dans l'échelle zoologique, on reste frappé par l'immense différence qui réside entre elles.

Disons ici pour fixer les idées qu'on emploie couramment environ 1 millicurie par centimètre carré de surface en curiethérapie humaine, soit environ un vingt-cinquième des doses inhibitrices pour le *Rhinocladium* (*Sporotrichum*) *Beurmanni* et pour le *Mycoderma* dans sa période de vie active, et ceci dans les conditions les plus réactionnelles

pour l'effet du rayonnement; pour les éléments à l'état de repos la disproportion entre ces deux facteurs est encore plus notable.

Par conséquent, le traitement des lésions mycosiques humaines au moyen des rayons X et des rayons du radium ne peut nullement se manifester directement sur l'élément parasitaire. Si même il nous a été donné de constater une amélioration de la formule sanguine à la suite d'irradiations, on se rend facilement compte que cet effet est momentané et que la guérison au moyen de cette thérapeutique reste illusoire.

Nous pensons, par ces expériences, avoir apporté une petite contribution à l'effet des rayons X et du radium sur les champignons pathogènes et à la thérapeutique spécifique des *Blastomycoses* qui doit toujours se cantonner dans la chimiothérapie et faire appel de préférence à l'iode et au cuivre.

CONCLUSIONS

Si tout en mesurant le chemin parcouru depuis le début de notre travail nous nous reportons aux conditions que nous avons posé relativement à l'affirmation de la nature blastomycosique de lésions humaines, nous pouvons poser les conclusions suivantes quant aux deux cas étudiés:

1° La présence des Blastomycètes dans les frottis de pus a été établie.

2° Les ensemencements effectués au moyen du matériel pathologique aseptiquement prélevé ont donné invariablement des cultures des Blastomycètes envisagés.

3° Les caractères morphologiques des champignons ainsi que leurs propriétés biologiques et biochimiques nous ont permis de les classer définitivement: *le premier* dans la famille des Saccharomycétacées et dans le genre *Debaryomyces Klöcker,* au voisinage du *Debaryomyces Hudeloi;* nous l'avons désigné sous la dénomination: *Debaryomyces mucosus.*

Le deuxième dans le groupe des Hyphomycètes thallosporés arthrosporés et dans le genre *Mycoderma Persoon,* d'après la classification adoptée par Langeron.

4° La structure histologique des prélèvements effectués à partir du matériel pathologique dans les deux cas considérés a montré un aspect particulier incitant à écarter tout d'abord la syphilis et le cancer, en second lieu la tuberculose. En effet, malgré la texture tuberculoïde du microabcès nous avons constaté par l'examen approfondi qu'il y avait un arrangement cellulaire inversement dirigé par comparaison avec le tubercule miliaire, rappelant par contre étroitement la disposition du nodule actinomycosique.

5° Les inoculations aux animaux de laboratoire nous ont permis de vérifier le rôle pathogène des deux organismes en étude.

6° Les réactions sériques des malades ont écarté la syphilis; les examens microscopiques et les inoculations aux animaux du matériel pathologique ont été négatifs au point de vue lèpre et tuberculose; les manifestations cliniques dans les deux cas viennent appuyer les diagnostics posés de Blastomycoses occasionnées:

La première par le Debaryomyces mucosus,

La deuxième par un Mycoderma nouveau.

NOTES BIBLIOGRAPHIQUES

31 Abrami: Voir Widal.

16 Achalme et Troisier: Sur une angine parasitaire, causée par une levure et cliniquement semblable au muguet. *Archiv. de Méd. expérim. et d'Anat. pathol.*, Vol. I, 1893, p. 29.

30 Anderson H. W.: Yeaste-like fungi of the human intestinal tract. *Journ. of inf. dis.*, T. XXI, octobre 1917, p. 341

57 Antoine: Voir Matruchot.

61 Babès: Ein neuer pathogener Schimmelpilz (Oidium subtile), *Biolog. Zentralbl.* 1882, p. 569.

53 Balzer, Burnier et Gougerot: *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1911.

64 Balzer, Gougerot et Burnier: Dermatomycose végétante disséminée due au Mycod. pulmoneum: *Ann. de Derm. et Syphil.*, septembre 1912.

51 Baumgartner et Smith: The Monilia psilosis as a cause of tropical sprue. *Amer. Journ. trop. med.*, T. VI, 1926, p. 433-441.

43 Beauverie et Lesieur: Levures chez l'homme dans certains exsudats pathologiques. *Journ. de Phys. et Pathol. générale*, XIV, p. 983, 1912.

66 Bennett: *Transact. of the Royal Society of Edinburgh*, Vol. 15, IIème partie, p. 277-294.

9 Bernard Claude: *Leçons de Physiologie expérimentale*, 1855.

— *Archiv. générales de Médecine*, 1848.

63 Beurmann (de), Gougerot et Vaucher: Oïdiomycose gommeuse ulcéreuse disséminée. *Revue de Méd.*, p. 938, 1910.

— *Bull. et Mém., Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1909.

73 Beurmann (de) et Gougerot: Les mycoses. *Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique. Gilbert et Thomas, Baillière,* Paris 1910.
— Les Exoascoses. *Tribune médicale,* août 1909.

44 Beurmann (de) et Gougerot: Les Exoascoses. *Tribune médicale,* août 1909.

110 Bevan: Treatment of Actinomycosis and Blastomycosis with copper saltz. *Journ. Amer. Med. Ass.,* 11 nov. 1905, p. 1492.

26 Binot: Voir Blanchard.

26 Blanchard, Binot et Schwartz: Sur une Blastomycose intrapéritonéale. *Bull. Acad. Méd.,* XLIX, 30 mars 1903, p. 415.
— *Archiv. Parasit.,* Vol. VII, p. 489-507. 1903.

122 Boehm: Ueber Hautblastomykose des Gesichtes. *Derm. Woch.,* 1930, Bd. 90, N° 2, p. 92.

68 Bogolepoff: Voir Jannin. *Thèse Méd.,* Nancy, 1903, p. 187, etc...

54 Bonorden: *Handbuch der allgemeinen Mykologie,* 1851.

20 Brazzola: Contributo allo studio dei Saccharomyceti pathogeni. *Boll. di Sci, mediche di Bologna,* 1896, Fasc. II.

107 Brewer et Wood: Blastomycosis of the spine. *Annales of Surgery.* T. XLVIII, N° 192, 1908, décembre, p. 889-896.

53 Burnier: Voir Balzer.

64 Burnier: Voir Balzer.

72 Buschke et Joseph: Die Sprosspilze. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Kolle-Wassermann, Fischer, Iena,* 1927, p. 331.

76 Buschke et Joseph: Die Blastomykose. *Neue Deutsche Klinik. Urban u. Schwarzenberg,.* Berlin, 1928, Bd. II, S. 75.

103 Buschke et Harry: Beitrag zur Frage der Sporulationsfähigkeit parasitischer und pathogener Hefe. *Derm. Woch.* 1923, S. 357, Bd. 76, N° 17.

21 Busse: Die Hefen als Krankheitserreger, Berlin, 1897.

34 Busse: Ueber parasitäre Zelleinschlüsse und ihre Züchtung. *Zentralbl. f. Bak.*, XVI, 1894, p. 175.

67 Cao: Oidien und Oidiomykose. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionsk.*, 1900, T. XXXIV.

47 Caraven: Ostéites et Ostéo-arthrites mycosiques. *Th. Méd.* Paris, 1910.

102 Carini: Sur la dermatite verruqueuse. *Bull. Soc. path. exot.*, 1924, T. XVII, p. 227.

33 Casagrandi et Brescalioni: Il saccharomyces guttulatus Rob.: *Ann. d'Igiene sperimentale*, VIII, 2, 1898.

28 Castellani: Observations on Fungi of the genus Endomyces affecting man in the tropics. *Zentral. Bakt. I*, Orig. T. LVIII, Ier Fasc, 1er avril 1910.

49 Castellani: Observations on tropical broncho-oidiosis. *Brit. Med. Journ.*, London, 1910, T. 868.

50 Castellani et Chalmers: *Manual of tropical medecine, Baillière, Tyndall and Co*, 1913.

60 Castellani et Chalmers: *Manual of the tropical medecine*, 1913, p. 828.

81 Cesari: Voir Guilliermond.

123 Chatenewer: Material zur experimentellen Blastomykose des Kaninchens. *Derm. Woch.* 1928, Bd. 87.

17 Colpe: Hefezellen als Krankheitserreger im weiblichen Genitalkanal. *Archiv. f. Gynäkologie*, T. XLVII, 1894, p. 635.

36 Corselli et Frisco: Pathogene Blastomyceten beim Menschen. *Beiträge zur Ethiologie der bösartigen Geschwülste. Zentralbl. f. Bakt.* XVII, 12-13, 1895, p. 368-373.

105 Le Count et Myers: Systemic blastomycosis. *Journ. of infect. diseases*, Vol. 4, N° 2, 10 avril 1907, p. 187-200.

18 Curtis: Contribution à l'étude de la Saccharomycose humaine. *Ann. Inst. Pasteur,* T. X, 1896.
— *Presse Médicale,* 1895, septembre.
— *Soc. Biol.,* 9 nov. 1895, p. 715.

116 Dauphin: Influence des Rayons du Radium sur le développement et la croissance de champignons inférieurs. *C. R. Ac. Sc.,* Paris, Vol. 138, N° 3, p. 154.

40 Demanche: Voir Sartory.

92 Desmazières: Recherches microscopiques et physiologiques sur le genre Mycoderma. *Ann. des Sc. Nat.* septembre 1926.

106 Dubreuilh: De la blastomycose cutanée. *Ann. Derm. et de Syph.,* 1904, Ve Congrès international de Derm., Berlin, 1904.

44 Duval: Voir Hudelo.

101 Escomel: La blastomycosis en America. *Annales Facultad Medicina Montevideo,* 1919, T. IV, p. 283.

86 Fonseca (da): Sobre as agentes des blastomycoses europeas. *Cyclo sexuado e possiçao systematica do levedo de Hudelo. Brazil-Medico,* 1922, Bd. 36, N° 2.

94 Fontoynont et Boucher: Contribution à l'étude des mycoses de Madagascar. *Ann. Dermat. et Syphil.,* IV, 1923, pp. 209-235, 318-344.

2 Franck A. B.: In Leunis. *Synopsis der drei Naturreiche,* Vol. III, p. 595.

93 Fresenius: *Beiträge zur Mykologie,* T. I, p. 23; T. II, p. 23; T. III, p. 41-43, 1852.

36 Frisco: Voir Corselli.

98 Gardner et Halton: California State. *Journal of Med.* T. II, 1904, p. 386.

109 Garvey: Voir Herrick.

126 Gery: Nous tenons à remercier bien vivement ici Monsieur le professeur Gery et son assistante Mademoiselle Horner, qui ont bien voulu se charger de l'examen des préparations histologiques, ayant trait à ce travail.

38 Gilchrist: *The Johns Hopkins Hospital Reports,* Vol. I, Baltimore, 1896.

95 — et Stokes: The presence of an oidium in the tissues of a case of pseudolupus vulgaris. *Bull. of the John Hopkins Hop. Rep.* 1898, Bd. 8, N° 64, *John Hopkins Journ. of exper. med.* 1898.

96 — et Rixford: Two cases of protozoi (coccidioid.) infection of skin and other organs: *John Hopkins Hosp. Rep., Studies in Dermatology I,* Baltimore, 1896.

43 Gougerot: Voir de Beurmann.

53 — Voir Balzer.

63 — Voir de Beurmann.

64 — Voir Balzer.

90 — Les nouvelles mycoses: *Encycl. scient. des Aide-Mémoire,* Paris, Masson, 1913, p. 21, etc.

— La question des Blastomycoses: *Paris-Médical,* 1911, N° 20.

11 Gradenigo: Voir Maggiora.

62 Grawitz: Ueber Favus- und Herpespilze sowie über Oidium Lactis: *Berl. Klin. Woch.,* 1886, N° 6.

83 Grigoraki: Voir Péju.

7 Gueguen: Les champignons parasites de l'homme et des animaux: *Thèse Agrég. Pharm.,* Paris, 1904.

4 Guilliermond: Les levures, Paris, Doin, 1912, p. 283.

46 — et Péju: Une nouvelle espèce de levure du genre Debaryomyces D. Klöckerii: *Bull. Soc. Mycol. de France;* T. XXXVI, 1920, p. 164-171.

75 — Les levures, Doin, Paris, 1912, p. 291.

81 — et Cesari: Voir Langeron: *Nouveau Traité de Médecine,* Roger, Widal, 1925, p. 512, Masson, Paris.

82 — et Péju: Mycoses pharyngées: Une espèce mycosique nouvelle: Debaryomyces Klöcker: *Rev. méd. de l'Est,* T. L., 1922, pp. 342-347.

— Sur un nouveau champignon présentant des caractères intermédiaires entre les levures et les Endomyces: *C. R. Soc. Biol.,* T. LXXXII, décembre 1919, p. 1343.

134 Gunsett: Nous remercions très sincèrement monsieur le professeur Gunsett, directeur du Centre de Lutte anti-cancéreuse des Hospices Civils de Strasbourg de l'amabilité qu'il a eu de mettre si gracieusement à notre disposition les appareils et le radium nécessaire à ces expériences.

98 Halton: Voir Gardner.

114 Hamilton: C. M. Blastomycosis: *South med. Journ.*, 1926, Vol. 19, p. 431.

127 Hansen: Contribution à la connaissance des organismes qui peuvent se trouver dans la bière et le moût de bière et levure: *C. R. Lab.*, Carlsberg, T. I, Livre 2, 1879.

103 Harry: Voir Buschke.

5 Harter: De la Blastomycose humaine: *Thèse Méd.*, Nancy, 1909.

41 — Blastomycoses généralisées: Congrès de Méd., 9e session, Paris, 1907, *C. R. Soc. Biol.*, 1909 N° 51.

109 Herrick et Garvey: Generalized Blastomycosis: *Journ. Amer. Med.*, 1907, XLIX, p. 328.

31 Hudelo, Sartory et Montlaur: *C. R. Ac. Sc.*, mai 1919.

45 — Duval et Laederich: Etude d'un cas de Blastomycose à foyers multiples: *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 6, VII, 1906, p. 723, et *Arch. de Parasitol.*, 1910, T. 14, Nr. 2.

132 Hufschmitt: Voir A. Sartory.

108 Hyde et Montgomerry: Cutaneous Blastomycosis: *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1902.

65 Jannin: Les Mycoderma, leur rôle en Pathologie: *Thèse Méd.*, Nancy, 1913.

80 Klöcker: Deux nouveaux genres de la famille des Saccharomycétées: *C. R. Lab.*, Carlsberg, T. VIII, Livre 4, 1909.

117 Körnicke: Die Wirkung der Radiumstrahlen auf die Keimung und das Wachstum der Pflanzen: *Ber. der Deutsch. Bot. Gesellsch.*, Bd. 22. S. 155.

44 Laederich: Voir Hudelo.

1 Langeron: Les Blastomycoses (3): *Nouveau Traité de Médecine:* Roger, Widal, Teissier, Paris, Masson, 1925, Fasc. IV, p. 533.

77 — Les Blastomycoses: *Nouveau Traité de Médecine:* Roger, Widal: Fasc. IV, 1925, Paris, pp. 510-534.

52 Laroche: Voir Queyrat.

29 Lasseur: Voir Sartory.

42 Legendre: Deux cas de Blastomycose humaine, observés au Tonkin: *Bull. Soc. Méd. et Chirur. Indo-Chine,* septembre 1911.

23 Legrain: Voir Vuillemin.

42 Lesieur: Voir Beauverie.

112 Levy E.: Ueber die Aktinomycesgruppe und die ihr verwandten Bakterien: *Zbl. f. Bakt.,* Bd. 26, I, p. 1-12, 1899.

70 Lindau: Die Mikroskopischen Pilze: Julius Springer, Berlin, 1917.

128 Lindner: Voir Guilliermond: Les levures, p. 16, etc., et p. 51.

39 Lucet: Contribution à l'étude étiologique et pathogénique de la langue noire pileuse: *Archiv. Paras.,* IV, 1901, 2, pp. 262-287.

35 Maffucci et Sirleo: *Zentralbl. f. patholog. u. path. Anat.,* VI, 8 et 11, 1895, et VII, 24, 1896.

11 Maggiora et Gradenigo: Bakteriologische Beobachtungen über den Inhalt der Eustachischen Trompete bei chronischen katarrhalischen Mittelohrentzündungen: *Zentralbl. f. Bakt.,* T. 8, 1890.

119 Mancini: Azione dei raggi Röntgen sulle culture di Achorion Schönleini e di Trichophyton tonsurans: Voir *Zentralbl. f. innere Medizin,* Jahrgang 28, S. 967.

57 Matruchot et Antoine: Fausse membrane sur plaie de guerre, 1917.

58 Mautner: Eine bisher nicht beobachtete Moniliaart bei chronischer Bronchitis: *Wien. Med. Woch.,* 1914, p. 1066.

132, 133 Meyer J.: Voir Sartory.

12 METCHNIKOFF: Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien: *Virchovs Archiv,* 96, 1884, p. 197.

97 MONTGOMERRY, RIFFKOGEL et MORROW: Dermatitis coccidioides: *Journ. of. cut. and gen. urin. dis. jan.* 1903.

108 MONTGOMERRY: Voir Hyde.

31 MONTLAUR: Voir Hudelo.

97 MORROW: Voir Montgomerry.

105 MYERS: Voir Le Count.

121 NADSON: Ueber die Wirkung auf die Hefepilze im Zusammenhang mit der Frage des Radiumeinflusses auf lebendige Substanz im allgemeinen: *Ann. Röntg. et Radiol.,* Leningrad, T. I, 1922.

— *Bioch. Zeitschr.,* Bd. 155, S. 381.

— *C. R. Soc. Biol.,* T. XLIII, 1925, p. 473.

120 NAIDHART: Beitrag zur Strahlenempfindlichkeit pathogener Hautpilze (Sporotrichum Beurmanni u. Trichophyton gypseum): *Diss. Méd.,* Zurich, 1924.

14 NEUMAYER: Untersuchungen über die verschiedenen Hefearten: *Archiv f. Hyg.,* 1891, Vol. 12, S. 1.

55 OTA: Remarques complémentaires sur la levure pathogène de Favre (Mycelablastonon Favrei Ota): *Ann. Parasit. hum. comp.,* T. III, 1925, pp. 181-184.

78 — Beiträge zur Morphologie, Biologie u. Systematik der pathogenen asporogenen Sprosspilze: *Dermat. Woch.,* 1924, 78, 216.

84 — Ueber vier neue pathogene Hefearten von der Gattung Debaryomyces Klöckerii: *Derm. Woch.,* 1924, N° 10, Bd. 78, S. 285-312.

— Essai de classification des Blastomycètes pathogènes: *Ann. Parasit. hum. comp.,* T. II, N° 1, janvier 1924, pp. 34-61.

87 — Cinq levures Debaryomyces considérées comme pathogènes: *Ann de Par.,* 1923, V. I. N° 2.

125 PECKHAM: Study of yeasts form human sources: *Journ. of inf. dis.,* 1925, Vol. 37, 53.

82 PÉJU: Voir Guilliermond.

83 — et Grigoraki: Etude de quelques espèces nouvelles de levures isolées de certains exsudats pathologiques chez l'homme: *Bull. Soc. Mycol. France,* T. XXXVIII 1922, pp. 144-154.

— et — *C. R. Soc. Biol.,* T. LXXXV, 1921, p. 459.

89 Plaut: Handbuch der pathog. Mikroorg., Kolle und Wassermann, Bd. 32, 1913, S. 42.

130 Plesch: Voir Zuntz.

10 Popoff: *Berlin. Klin. Woch.,* 1872, p. 513.

52 Queyrat et Laroche: *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.,* PARIS, juillet 1909.

124 Rabinovitch: Untersuchungen über pathogene Hefearten: *Zeitschr. f. Hyg.,* 1895, Bd. 21.

13 Raum: Zur Morphologie u. Biologie der Sprosspilze: *Zeitschrift f. Hyg.,* X, 1891.

32 Remak et Robin: Voir Casagrandi.

97 Riffkogel: Voir Montgomerry.

96 Rixford: Voir Gilchrist.

48 Robin: Voir Daïrenva: Recherches sur le champignon du muguet et son pouvoir pathogène: *Thèse Méd.,* Nancy, 1899.

8 — (Ch.): Histoire naturelle des végétaux parasites de l'homme et des animaux, Paris, 1853.

37 Roncali: Die Blastomyceten in denAdeno-Carcinomen des Ovariums: *Zentralbl. f. Bakt.,* 1895, T. 18, 432.

113 Sabouraud: Les Teignes, Paris, Masson, 1910, p. 753.

69 Sakurane: Ein Fall von Oidiomykosis der Haut und des Unterhautzellgewebes: *Archiv. f. Dermat. u. Syphil.,* T. LXXVIII.

6 San Felice: Ueber die pathogene Wirkung der Sprosspilze: *Zentralbl. f. Bakt.,* T. XVII, 1895, p. 625.

19 — Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten, 2. Abhandlung: *Zeitschr. f. Hyg.,* XXI, 13, 1896, pp. 394-420.

— *Zentralbl. f. Bakt.,* 1895, Bd. 17.

22 — Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten: 5. Abhandlung: *Zeitschr. f. Hyg.,* XXIX, 3, 1898, pp. 498-501.

27 Sartory (A.): Les champignons inférieurs et les bactéries dans les affections de l'oreille: *Archiv. Intern. d'Oto-Rhino-Laryngologie,* 1909.

29 — et Lasseur: Etude d'une levure nouvelle: Saccharomyces Le Monnieri: *Bull. Sc., Pharmocol.,* mai 1916.

31 — Voir Hudelo.

40 — et Demanche: Etude d'une nouvelle levure: *C. R. Soc. Biol.,* 27 juillet 1907, p. 261.
— *Bull. Soc. Mycol. France,* T. XXIII, 4 fasc., 1907.

71 — Les champignons parasites de l'homme et des animaux, Idoux, Nancy, 1923.

91 — Etude bibliographique et biologique de l'Oidium lactis: *Bull. Soc. Mycol. de France,* T. XXIII, p. 39, 1907.

129 — Sporulation d'une levure sous l'influence d'une bactérie: *C. R. Soc. Biol.,* 30 mars 1912.

132 A. et R. Sartory, G. Hufschmitt et J. Meyer: Une maladie nouvelle causée par un champignon du genre Debaryomyces (Debaryomyces mucosus): *C. R. Ac. Sc.,* juillet 1930.

Ce cas étudié déjà dans le laboratoire de notre cher maître, a fait l'objet de notre part d'une série de recherches approfondies. Nous tenons à exprimer ici notre sincère gratitude à monsieur le docteur Hufschmitt qui a bien voulu mettre à notre disposition le matériel pathologique et les observations cliniques.

133 A. et R. Sartory et J. Meyer: Ce cas a été étudié dans le laboratoire de Bactériologie et Cryptogamie de la Faculté de Pharmacie en collaboration avec ces trois auteurs. Nous tenons à exprimer ici notre sincère gratitude à monsieur le docteur Gunsett, directeur du Centre de lutte anti-cancéreuse des Hospices Civils deStrasbourg, qui a mis gracieusement à notre disposition le matériel pathologique et les observations cliniques et röntgenologiques.

88 Sasakawa: Zur Systematik pathogener und parasitärer Hefen: *Zentralbl. f. Bakt.*, 1922, N° 88, 1. Abt., p. 269.
— *Zentralbl. f. Hyg.*, Bd. 34, S. 282.

104 Schumacher: Ueber den Nachweis des Bakterienkerns und seine chemische Zusammensetzung: *Zentralbl. f. Bakt.*, 1. Abt. Origin.-Bd. 97, Heft 2/3, 1926.
— Zum Nachweis der Lipoïde in Zelle und Gewebe: *Zentralbl. f. Bakt.*, id., p. 187.

51 Smith: Voir Baumgartner.

118 Scholtz: Sur le champignon du Favus et une petite épidémie de Favus: *Festschrift zu Ehren von Moritz Kaposi*, Wien u. Leipzig, Braumüller, Verlag, 1900.
— Ueber die Wirkung der Röntgenstrahlen auf Zellen: *Deutsche Med. Woch.*, 53, N° 16, 1927, S. 643.

26 Schwartz: Voir Blanchard.

100 Splendore: Sobre un novo caso de blastomycose generalizada: *Rev. de Soc. scient. de S-Paulo* 1909, N° 1-3.

25 Steinhaus: Untersuchungen über eine neue menschen- und tierpathogene Hefeart (Saccharomyces membranogenes): *Zentralbl. f. Bakt.*, 1. Abt. Origin.-Bd., XLIII, H. I, 1907.

95 Stokes: Voir Gilchrist.

115 Strassmann: Klinische, bakteriologische und mikroskopische Befunde bei der Verwendung des Radiumbromids in der Therapie der Hautkrankheiten: *Archiv f. Dermat. und Syphil.*, 1904, Bd. 71, S. 419.

79 Treuherz: Voir Buschke et Harry: *Dermat. Woch.*, 1928, Bd. 81.

16 Troisier: Voir Achalme.

24 Varaldo: *Zentralbl. f. Bakt.*, 1904.

63 Vaucher: Voir de Beurmann.

3 Vuillemin: Les Blastomycètes parasites: *Revue génér. des Sciences*, N° 16, 12e année, T. XII, 30 août 1901.

23 — et Legrain: Sur un cas de Saccharomycose humaine: *Archiv. de Paras.*, T. III, 1900.

74 — Les Conidiosporées: *Bull. Soc. Sciences, Nancy,* juin-septembre 1910.
-- Matériaux pour une classification rationnelle des Fungi Imperfecti: *C. R. Ac. Sc.,* T. CL, pp. 882-884. 4 avril 1910.

15 Wernicke: *Journal de Micrographie,* 1891.
— Ueber einen Protozöenbefund bei Mykosis fungoïdes: *Zentralbl. f. Bakt.,* XII, 1892, S. 859.

56 Wettstein (von): Untersuchungen über einen neuen pflanzlichen Parasiten des menschlichen Körpers: *Sitzungsber. d. K. Akad. d. Wiss., Wien,* Bd. 91, 1. Abt., 1885, pp. 33-58.

131 Widal et Abrami: Serodiagnostic de la sporotrichose. *Bull. et Mém. Soc. Hôp., Paris,* 19 juin 1908, N° 22, p. 947. *Ann. Inst. Pasteur* 1910, N° 1.

99 Wolbach: Recovery from coccidioidal granuloma: *The Boston med. a. surgic. journ.,* janvier 1915.

107 Wood: Voir Brewer.

59 Zenoni: Ictère grave: Monilia rosea, 1912.

111 Zimmermann: Voir Wantscheff: Ueber die Aktinomykose und ihre Behandlung: Thèse, Berlin, 1926, Verlag Ebering, NW. 7.

130 Zuntz et Plesch: *Hämodynamische Studien,* Berlin, 1909, S. 89.

TABLE DES FIGURES

Fig. 1: Asques et ascospores de *Debaryomyces* (d'après Guilliermond).

Fig. 2: Photographie du malade montrant les différents foyers dus au *Debaryomyces mucosus*.

Fig. 3: Photographie d'un cobaye montrant des lésions cutanées dues à l'infection artificielle par scarification au moyen de cultures de *Debaryomyces*.

Fig. 4: Aspect de la coupe histologique d'une gomme provenant d'une biopsie (grossissement = 1/40).

Fig. 5: Aspect des foyers parasitaires dans une coupe colorée à l'hémalun-erythrosine-safran (grossissement = 1/210). On voit un peu à gauche du centre un foyer inflammatoire avec cellules géantes. Au centre et en haut une hyperplasie élastique et à droite un foyer à réaction réticulo-endothéliale et des cellules géantes.

Fig. 6: Eléments parasitaires levuriens dans la coupe histologique mis en évidence par la coloration de Schumacher (grossissement = 1/800).

Fig. 7: Frottis de pus montrant des éléments blastomycétiques sphériques et à double membrane (coloration à l'hématéine-éosine) (grossissement = 1/800).

Fig. 8 et 9: Culture en goutte pendante: coloration vitale; remarquer les asques, les ascospores et la copulation (grossissement = 1/500 et 1/570).

Fig. 10: Aspect des éléments végétatifs de la levure dans la culture sur milieu de Sabouraud glucosé après le deuxième passage consécutif à l'isolement. On remarquera la forme essentiellement ronde (grossissement = 1/760).

Fig. 11: Aspect des éléments végétatifs de la levure fixée par des cultures successives, après six mois. Milieu de SABOURAUD glucosé (grossissement = 1/760).

Fig. 12: Cliché montrant les formes zooglée du *Debaryomyces mucosus.*

Fig. 13: Appareil de BARCROFT-HALDANE modifié.

Fig. 14: Photographie de l'avant-bras de la malade montrant la lésion mycosique due au *Mycoderma.*

Fig. 15: Aspect de la coupe histologique de la biopsie du foyer de l'avant-bras montrant le caractère inflammatoire de la lésion avec les éléments parasitaires au centre, une zone constituée par des polynucléaires et des lymphocytes, et une deuxième gaine formée par le tissu inflammatoire élastique (grossissement = 1/210).

Fig. 16: Frottis de pus montrant les éléments du *Mycoderma in situ* dans les lésions artificielles réalisées sur le cobaye (grossissement = 1/800).

Fig. 17et Fig. 18: Aspect microscopique des différentes formes du *Mycoderma* dans les cultures sur milieux liquides et solides (grossissement = 1/700).

Fig. 19: Aspect macroscopique des cultures du *Mycoderma* sur différents milieux (milieux de SABOURAUD maltosé et de carotte).

Fig. 20: Cliché montrant les différentes formes microscopiques du *Mycoderma.*

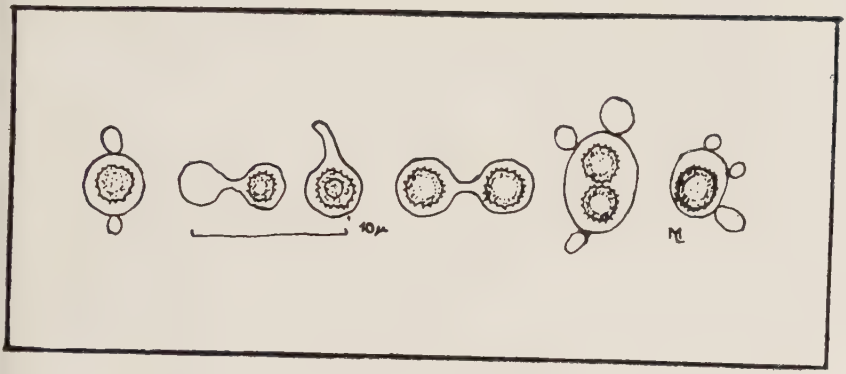

Fig. 1

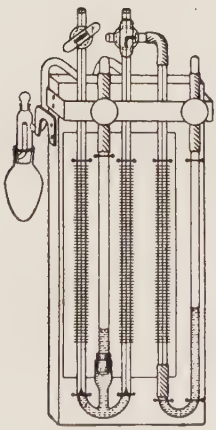

Fig. 13

Fig. 2

Fig. 11

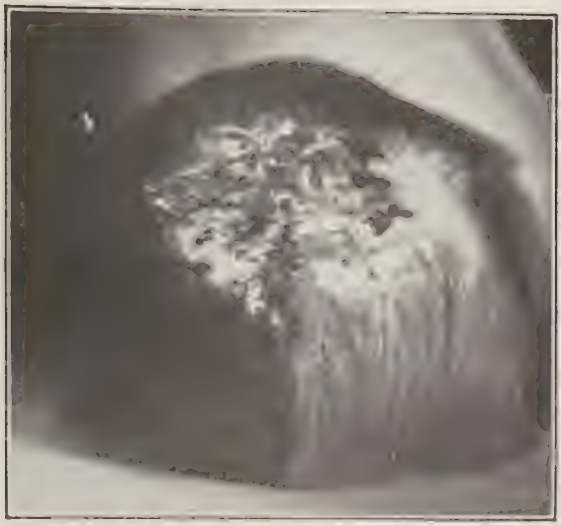

Fig. 3

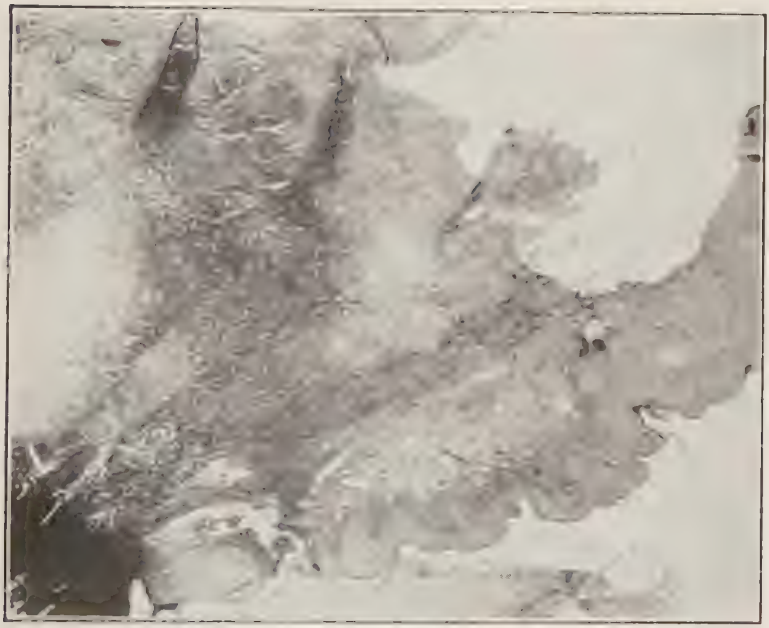

Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6

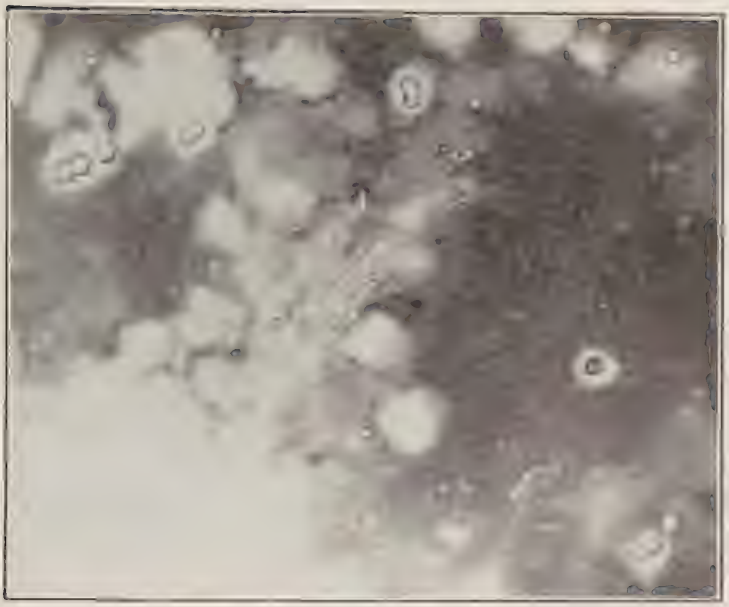

Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

Fig. 10

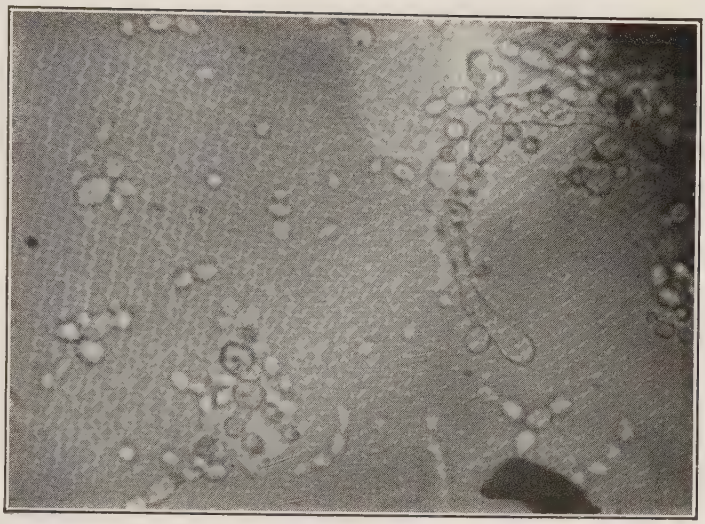

Fig. 11

Fig. 12

Fig. 15

Fig. 16a

Fig. 16b

Fig. 17

Fig. 18

Fig. 19

Fig. 20.

TABLE DES MATIÈRES

Page

Introduction 5

PREMIERE PARTIE — Historique:

Chapitre Ier: Considérations générales sur les Blastomycètes 11

Chapitre II: Notions générales sur les genres Debaryomyces et Mycoderma 27

Chapitre III: Pronostics et Thérapeutique des Blastomycoses 45

DEUXIEME PARTIE — Recherches personnelles:

Chapitre Ier: Un cas de Blastomycose cutanée à foyers multiples dû au Debaryomyces mucosus n. sp. 55

Chapitre II: Dermatite ulcéro-végétante primaire accompagnée de lésions osseuses secondaires due à un *Mycoderma* 81

Chapitre III: Action du radium sur le Rhinocladium (Sporotrichum) Beurmanni et le Mycoderma en étude 105

Conclusions 113

Notes bibliographiques 115

Table des figures 127

Table des matières 141

Vu :

Strasbourg, le 13 avril 1931

Le Président du Jury

A. SARTORY.

Vu et approuvé :

Strasbourg, le 15 avril 1931

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie

F. JADIN.

Vu et permis d'imprimer :

Strasbourg, le 16 avril 1931

Le Recteur de l'Académie,

Président du Conseil de l'Université,

CHR. PFISTER.

Imprimerie des Dernières Nouvelles de Strasbourg